

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZALTRAP 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 25 mg афлиберсепт* (aflibercept).

Един флакон с 4 ml концентрат съдържа 100 mg афлиберсепт.

Един флакон с 8 ml концентрат съдържа 200 mg афлиберсепт.

*Афлиберсепт се произвежда в K-1 експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всеки флакон от 4 ml съдържа 0,484 mmol натрий, което е 11,118 mg натрий, а флаконът от 8 ml съдържа 0,967 mmol натрий, което е 22,236 mg натрий.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Концентратът е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ZALTRAP в комбинация с химиотерапия с иринотекан/5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFIRI) е показан при възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином (МКРК), които са резистентни на или имат прогресия след схема, съдържаща оксалиплатин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ZALTRAP трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на антинеопластични лекарствени продукти.

Дозировка

Препоръчителната доза ZALTRAP, приложена като интравенозна инфузия за 1 час, е 4 mg/ kg телесно тегло, последвана от схема FOLFIRI. Това се счита за един цикъл на лечение.

Схемата FOLFIRI, която се използва, е иринотекан 180 mg/m² интравенозна инфузия за 90 минути и фолинова киселина (dl рацемат) 400 mg/m² интравенозна инфузия за 2 часа по едно и също време на ден 1, като се използва Y-линия, последвано от 5-флуороурацил (5-FU) 400 mg/m² интравенозен болус, последвано от 5-FU 2 400 mg / m² непрекъсната интравенозна инфузия за 46 часа.

Цикълът на лечение се повтаря на всеки 2 седмици.

Лечението със ZALTRAP трябва да продължи до прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност.

Промяна на дозата

Лечението със ZALTRAP трябва да се преустанови при (вж. точка 4.4):

- Тежък кръвоизлив
- Стомашно-чревна (СЧ) перфорация
- Образуване на фистула
- Хипертония, която не е адекватно контролирана с антихипертензивна терапия или поява на хипертонична криза или хипертензивна енцефалопатия
- Сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване
- Артериални тромбоемболични събития (АТС)
- Венозни тромбоемболични събития степен 4 (включително белодробен емболизъм)
- Нефротичен синдром или тромботична микроангиопатия (ТМА)
- Тежки реакции на свръхчувствителност (включително бронхоспазм, диспнея, ангиоедем и анафилаксия) (вж. точки 4.3 и 4.4)
- Нарушено заздравяване на рани, изискващо медицинска интервенция
- Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) (известен още като синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS))

Лечението със ZALTRAP трябва временно да се прекрати най-малко 4 седмици преди планова операция (вж. точка 4.4).

ZALTRAP/FOLFIRI Отлагане на лечението или промяна на дозата	
Неутропения или тромбоцитопения (вж. точки 4.4 и 4.8)	Приложението на ZALTRAP/FOLFIRI трябва да се отложи, докато броят на неутрофилите стане $\geq 1,5 \times 10^9/L$ или броят на тромбоцитите стане $\geq 75 \times 10^9 / L$.
Фебрилна неутропения или неутропеничен сепсис	Дозата на иринотекан трябва да се намали с 15-20 % в следващите цикли. При рецидив, болус дозата и инфузионната доза на 5-FU трябва допълнително да се намалят с 20 % в следващите цикли. При рецидив след намаляване на дозата на иринотекан и 5-FU, трябва да се обмисли намаляване на дозата на ZALTRAP до 2 mg / kg. Може да се обмисли използването на гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF)
Леки до умерени реакции на свръхчувствителност към ZALTRAP (включително зачервяване, обрив, уртикария и сърбеж) (вж. точка 4.4)	Инфузията трябва временно да се прекрати до отзвучаване на реакцията. Може да се използва лечение с кортикостероиди и/или антихистамини, ако е клинично показано. Може да се обмисли премедикация с кортикостероиди и/или антихистамини при следващите цикли.
Тежки реакции на свръхчувствителност (включително бронхоспазм, диспнея, ангиоедем и анафилаксия) (вж. точки 4.3 и 4.4)	ZALTRAP/FOLFIRI трябва да се преустанови и да се приложи подходяща медикаментозна терапия
ZALTRAP Отлагане на лечението и промяна на дозата	
Хипертония (вж. точка 4.4)	ZALTRAP трябва временно да се прекрати, докато се контролира хипертонията. В случай на рецидивираща, клинично значима или тежка хипертония, въпреки оптималното лечение, ZALTRAP трябва да се прекрати до контролиране на хипертонията

	и дозата трябва да се намали до 2 mg/kg в следващите цикли.
Протеинурия (вж. точка 4.4)	ZALTRAP трябва да се прекрати, когато протеинурията е ≥ 2 грама за 24 часа и да се възобнови, когато протеинурията е < 2 грама за 24 часа. При рецидив, лечението трябва да се прекрати до < 2 грама за 24 часа и след това дозата да се намали до 2 mg / kg.
FOLFIRI Промяна на дозата, когато се използва в комбинация със ZALTRAP	
Тежък стоматит и синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	Болус дозата и инфузионната доза на 5-FU трябва да се намалят с 20 %.
Тежка диария	Дозата на иринотекан трябва да се намали с 15-20 %. Ако тежката диария се повтаря при всеки следващ цикъл, болус дозата и инфузионната доза на 5-FU трябва също да се намалят с 20 %. Ако тежката диария продължава и при двете намаления на дозата, приложението на FOLFIRI трябва да се преустанови. Може да се използва лечение с лекарствени продукти против диария и рехидратация, ако е необходимо.

За допълнителни прояви на токсичност, свързана с иринотекан, 5-FU или фолинова киселина, обърнете се към съответната кратка характеристика на продукта.

Специални популации

Старческа възраст

В основното проучване при МКРК, 28,2 % от пациентите са били на възраст ≥ 65 и < 75 години, а 5,4 % от пациентите са били на възраст ≥ 75 години. Не се изисква коригиране на дозата на ZALTRAP при хора в старческа възраст.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания със ZALTRAP при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Клиничните данни показват, че не се изисква промяна на дозата на афлиберсепт при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма данни относно приложението на афлиберсепт при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания със ZALTRAP при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Клиничните данни показват, че не се изисква промяна на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Има много ограничени данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане; затова тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на ZALTRAP в педиатричната популация за показанието метастатичен колоректален карцином.

Начин на приложение

ZALTRAP трябва да се прилага само като интравенозна инфузия в продължение на 1 час. Поради хиперосмолалитета (1000 mOsmol/kg) на ZALTRAP концентрат, неразреденият ZALTRAP

концентрат не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус. ZALTRAP не трябва да се прилага като интравитреална инжекция (вж. точки 4.3 и 4.4).

Всеки флакон с концентрат за инфузионен разтвор е само за еднократна употреба (единична доза).

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение и за инфузионните комплекти за приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към афлиберсепт или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Очно/интравитреално приложение поради хиперосмотичните свойства на ZALTRAP (вж. точка 4.4).

За противопоказания, свързани с компонентите на схемата FOLFIRI (иринотекан, 5-FU и фолинова киселина), обърнете се към съответната кратка характеристика на продукта.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кръвоизлив

Съобщава се за повишен риск от кръвоизлив, включително тежки хеморагични събития, понякога с фатален изход, при пациенти, лекувани с афлиберсепт (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на стомашно-чревни кръвоизливи и други тежки кръвоизливи. Афлиберсепт не трябва да се прилага при пациенти с тежък кръвоизлив (вж. точка 4.2).

Има съобщения за тромбоцитопения при пациенти, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI. Препоръчва се проследяване на пълната кръвна картина (ПКК) и тромбоцитите в началото, преди започване на всеки цикъл с афлиберсепт и когато е клинично показано. Приложението на ZALTRAP/FOLFIRI трябва да се отложи, докато броят на тромбоцитите достигне $\geq 75 \times 10^9 / L$ (вж. точка 4.2).

Перфорация на стомашно-чревния тракт

Има съобщения за перфорация на стомашно-чревния тракт, включително стомашно-чревна перфорация с фатален изход при пациенти, лекувани с афлиберсепт (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на стомашно-чревна перфорация. Лечението с афлиберсепт трябва да се преустанови при пациенти с данни за стомашно-чревна перфорация (вж. точка 4.2).

Образуване на фистула

При пациенти, лекувани с афлиберсепт се наблюдава образуване на фистула, засягаща стомашно-чревния тракт и места извън стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.8).

Лечението с афлиберсепт трябва да се преустанови при пациенти, които развиват фистула (вж. точка 4.2).

Хипертония

При пациенти, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI, е наблюдаван повишен риск от хипертония степен 3-4 (включително хипертония и един случай на есенциална хипертония) (вж. точка 4.8).

Предшестващата хипертония трябва да бъде адекватно контролирана преди започване на лечение с афлиберсепт. Ако хипертонията не може да се контролира адекватно, не трябва да се започва лечение с афлиберсепт. По време на лечението с афлиберсепт се препоръчва да се следи артериалното налягане на всеки две седмици, включително и преди всяко приложение, или както е клинично показано. В случай на хипертония по време на лечение с афлиберсепт, артериалното налягане трябва да се контролира с подходящо антихипертензивно лечение и да се следи редовно. В случай на рецидивираща, клинично значима или тежка хипертония, въпреки оптималното лечение, афлиберсепт трябва да се прекрати до контролиране на хипертонията и дозата на афлиберсепт трябва да се намали до 2 mg/kg при следващите цикли. Лечението с афлиберсепт трябва да се преустанови окончателно, ако хипертонията не може да се контролира адекватно с подходящо антихипертензивно лечение или с намаляване на дозата на афлиберсепт, или при поява на хипертонична криза или хипертензивна енцефалопатия (вж. точка 4.2).

Хипертонията може да причини обостряне на придружаващо сърдечно-съдово заболяване. Необходимо е повишено внимание, когато със ZALTRAP се лекуват пациенти с анамнеза за клинично значимо сърдечно-съдово заболяване, като исхемична болест на сърцето или застойна сърдечна недостатъчност. Пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас III или IV по NYHA не трябва да се лекуват със ZALTRAP.

Аневризми и артериални дисекации

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекации. Преди започването на лечение със ZALTRAP, трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване

Има съобщения за сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване при пациенти, лекувани със ZALTRAP. Трябва да се извършва оценка на левокамерната функция на изходно ниво и периодично след това при пациенти, приемащи ZALTRAP. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване. Лечението със ZALTRAP трябва да се прекрати при пациенти, които имат сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване.

Тромботични и емболични събития

Артериални тромбоемболични събития (АТС)

При пациенти, лекувани с афлиберсепт, са наблюдавани АТС (включително транзиторна исхемична атака, мозъчно-съдов инцидент, стенокардия, вътресърдечен тромб, миокарден инфаркт, артериален емболизъм и исхемичен колит) (вж. точка 4.8).

Лечението с афлиберсепт трябва да се преустанови при пациенти с данни за АТС (вж. точка 4.2).

Венозни тромбоемболични събития (ВТС)

При пациенти, лекувани с афлиберсепт, се съобщават ВТС, включително дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (рядко фатален) (вж. точка 4.8).

Приложението на ZALTRAP трябва да се преустанови при пациенти с животозастрашаващи (степен 4) тромбоемболични събития (включително белодробен емболизъм) (вж. точка 4.2). Пациенти със степен 3 ДВТ трябва да се лекуват с антикоагуланти, според клиничните показания, и лечението с афлиберсепт трябва да продължи. В случай на рецидив въпреки подходящата антикоагулантна терапия, лечението с афлиберсепт трябва да се преустанови. Пациенти с тромбоемболични събития степен 3 или по-ниска трябва да се проследяват внимателно.

Протеинурия

Тежка протеинурия, нефротичен синдром и тромботична микроангиопатия (ТМА) са наблюдавани при пациенти, лекувани с афлиберсепт (вж. точка 4.8).

Трябва да се следи за поява или влошаване на протеинурия преди всяко приложение на афлиберсепт, като се извършва анализ на урината с тест-ленти и/или се определя съотношението протеин/креатинин в урината (UPCR). Пациенти с резултат от анализа с тест-ленти $\geq 2+$ за наличие на протеин или $UPCR > 1$, или съотношение протеин/креатинин (PCR) $> 100 \text{ mg/mmol}$ трябва да бъдат подложени на 24-часово събиране на урина.

Приложението на афлиберсепт трябва да се прекрати при наличие на ≥ 2 грама протеинурия/24 часа и да се възобнови, когато протеинурията е < 2 грама/24 часа. Ако има рецидив, приложението трябва да се спре до < 2 грама/24 часа и след това дозата да се намали до 2 mg/kg . Лечението с афлиберсепт трябва да се преустанови при пациенти, които развиват нефротичен синдром или ТМА (вж. точка 4.2).

Неутропения и неутропенични усложнения

При пациенти, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI е наблюдавана по-висока честота на неутропенични усложнения (фебрилна неутропения и неутропенична инфекция) (вж. точка 4.8).

Препоръчва се проследяване на пълната кръвна картина (ПКК) с диференциално броене в началото и преди започване на всеки цикъл с афлиберсепт. Приложението на ZALTRAP/FOLFIRI трябва да се отложи, докато броят на неутрофилите достигне $\geq 1,5 \times 10^9 / \text{L}$ (вж. точка 4.2). Може да се обмисли терапевтична употреба на G-CSF при първа поява на степен ≥ 3 неутропения и вторична профилактика при пациенти, които може да са изложени на повишен риск от неутропенични усложнения.

Диария и дехидратация

Наблюдавана е по-висока честота на тежка диария при пациенти, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI (вж. точка 4.8).

Трябва да се извърши промяна в дозата на схемата FOLFIRI (вж. точка 4.2) и да се приложат лекарствени продукти против диария и рехидратация, ако е необходимо.

Реакции на свръхчувствителност

В основното проучване при пациенти с МКРК са съобщавани тежки реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI (вж. точка 4.8).

В случай на тежка реакция на свръхчувствителност (включително бронхоспазъм, диспнея, ангиоедем и анафилаксия), афлиберсепт трябва да се преустанови и трябва да се приложат подходящи лечебни мерки (вж. точка 4.2).

В случай на лека до умерена реакция на свръхчувствителност към ZALTRAP (включително зачервяване на лицето, обрив, уртикария и сърбеж), афлиберсепт трябва временно да се прекрати до отзвучаване на реакцията. Може да се започне лечение с кортикостероиди и/или антихистамини, ако е клинично показано. Може да се обмисли премедикация с кортикостероиди и/или антихистамини при следващите цикли (вж. точка 4.2). Необходимо е повишено внимание, когато се лекуват повторно пациенти с предишни реакции на свръхчувствителност, тъй като при някои пациенти са наблюдавани повтарящи се реакции на свръхчувствителност, въпреки профилактиката, включваща кортикостероиди.

Нарушено зарастване на рани

Афлиберсепт нарушава зарастването на раните при животински модели (вж. точка 5.3).

Съобщава се за потенциал за нарушено зарастване на рани (дехисценция на раната, инсуфициенция на анастомозата) при афлиберсепт (вж. точка 4.8).

Афлиберсепт трябва да се прекрати най-малко 4 седмици преди планова операция.

Препоръчва се да не се започва лечение с афлиберсепт най-малко 4 седмици след голяма операция и до пълното зарастване на оперативната рана. При малки операции, като например поставяне на централен венозен катетър, биопсия и екстракция на зъб, лечението с афлиберсепт може да се започне/възобнови след пълното зарастване на оперативната рана. Афлиберсепт трябва да се преустанови при пациенти с нарушено зарастване на рани, изискващо медицинска интервенция (вж. точка 4.2).

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

Съобщени са случаи на ОНЧ при пациенти с рак, лекувани със Zaltrap, някои от които са получавали предшествашо или съпътстващо лечение с интравенозни бифосфонати, за които ОНЧ е установен риск. Необходимо е повишено внимание, когато Zaltrap или интравенозни бифосфонати се прилагат едновременно или последователно.

Инвазивните стоматологични процедури също са идентифициран рисков фактор. Преди започване на лечението със Zaltrap, трябва да се извърши стоматологичен преглед и подходящо профилактично зъблечение. При пациенти на лечение със Zaltrap, които са получавали, или в момента получават интравенозни бифосфонати, по възможност трябва да се избягват инвазивни стоматологични процедури (вж. точка 4.8).

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Няма съобщения за PRES от основното проучване фаза III при пациенти с МКРК. В други проучвания, PRES е съобщен при пациенти, лекувани с афлиберсепт като монотерапия и в комбинация с други видове химиотерапия (вж. точка 4.8).

PRES може да се прояви с променен психичен статус, гърчове, гадене, повръщане, главоболие или зрителни нарушения. Диагнозата на PRES се потвърждава с ядрено магнитен резонанс на мозъка (ЯМР).

Афлиберсепт трябва да се преустанови при пациенти, които развиват PRES (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Пациенти ≥ 65 години са с повишен риск от диария, замайване, астения, загуба на тегло и дехидратация. Препоръчва се внимателно проследяване за бързо откриване и лечение на признаците и симптомите на диария и дехидратация, и за свеждане до минимум на потенциалния риск (вж. точка 4.8).

Бъбречно увреждане

Има много ограничени данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане, лекувани с афлиберсепт. Не се изисква коригиране на дозата на афлиберсепт (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Функционален статус и съпътстващи заболявания

Пациенти с функционален статус ≥ 2 по ECOG или със значими съпътстващи заболявания могат да бъдат изложени на по-голям риск от лоши клинични резултати и трябва да се следят внимателно за ранни признаци на клинично влошаване.

Интравитреално приложение извън одобреното показание

ZALTRAP е хиперосмотичен разтвор, който не е разработен за съвместимост с вътреочната среда. ZALTRAP не трябва да се прилага като интравитреална инжекция (вж. точка 4.3).

ZALTRAP съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа до 22 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 1,1% от препоръчителния максимален дневен прием на СЗО от 2 g натрий за възрастен.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Популационният фармакокинетичен анализ и сравнения между проучванията не са показали фармакокинетични взаимодействия „лекарство-лекарство“ между афлиберсепт и схемата FOLFIRI.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани за избягват забременяване, докато са на лечение със ZALTRAP и трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за плода. Жените с детероден потенциал, които са на лечение със ZALTRAP трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 3 месеца след последната доза от лечението.

Бременност

Няма данни от употребата на афлиберсепт при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Тъй като ангиогенезата е от решаващо значение за феталното развитие, инхибирането на ангиогенезата след приложение на ZALTRAP може да доведе до нежелани ефекти върху бременността. ZALTRAP трябва да се използва само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск по време на бременност. Ако пациентката забременее, докато приема ZALTRAP, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не са провеждани проучвания за оценка на влиянието на ZALTRAP върху производството на кърма, наличието му в кърмата или неговите ефекти върху кърмачето.

Не е известно дали афлиберсепт се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за деца, които са кърмени. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията със ZALTRAP, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Въз основа на проучвания при маймуни има вероятен риск за увреждане на мъжкия и женския фертилитет по време на лечение с афлиберсепт (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ZALTRAP не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите получат симптоми, които засягат тяхното зрение или концентрация, или способността им да реагират, те трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на ZALTRAP в комбинация с FOLFIRI е била оценена при 1 216 пациенти, лекувани преди това за метастатичен колоректален карцином, от които 611 пациенти са били лекувани със ZALTRAP 4 mg/kg на всеки две седмици (един цикъл) и 605 пациенти са били лекувани с плацебо/FOLFIRI във фаза III изпитване. Пациентите са получили средно 9 цикъла на схемата ZALTRAP/FOLFIRI.

Най-честите нежелани реакции (всички степени, ≥ 20 % честота), съобщени с най-малко 2 % по-голяма честота за схемата ZALTRAP/FOLFIRI в сравнение със схемата плацебо/FOLFIRI в низходящ ред по отношение на тяхната честота, са левкопения, диария, неутропения, протеинурия, повишена аспартат аминотрансфераза (AST), стоматит, умора, тромбоцитопения, повишена аланин аминотрансфераза (ALT), хипертония, загуба на тегло, намален апетит, епистаксис, коремна болка, дисфония, повишен серумен креатинин и главоболие (вж. Таблица 1).

Най-често съобщаваните степен 3-4 нежелани реакции (≥ 5 % честота), съобщени с най-малко 2 % по-голяма честота за схемата ZALTRAP/FOLFIRI в сравнение със схемата плацебо/FOLFIRI в низходящ ред по отношение на тяхната честота, са неутропения, диария, хипертония, левкопения, стоматит, умора, протеинурия и астения (вж. Таблица 1).

Най-честите нежелани реакции, водещи до окончателно преустановяване на лечението при ≥ 1 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI, са съдови нарушения (3,8 %), включително хипертония (2,3 %), инфекции (3,4 %), астения/умора (1,6 %, 2,1 %), диария (2,3 %), дехидратация (1 %), стоматит (1,1 %), неутропения (1,1 %), протеинурия (1,5 %) и белодробен емболизъм (1,1 %).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции и лабораторните отклонения, съобщени при пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI в сравнение с пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI, са изброени в Таблица 1 по системо-органни класове и категория честота по MedDRA. Нежеланите реакции в Таблица 1 са определени като всяка нежелана клинична реакция или лабораторно отклонение с ≥ 2 % по-висока честота (всички степени) в групата на лечение с афлиберсепт, в сравнение с групата на лечение с плацебо при проучването за МКРК, включително тези, които не отговарят на този праг, но са в съответствие с класа на анти-VEGF и са наблюдавани при което и да е проучване с афлиберсепт. Интензитетът на нежеланите реакции се класифицира според NCI CTC версия 3.0 (степен $\geq 3 = G \geq 3$). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се основават на всички степени и се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 – Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI от проучването за МКРК

Системо-органен клас Категория честота	Нежелана реакция	
	Всички степени	Степен ≥ 3
Инфекции и инфестации		
Много чести	Инфекция (1)	Инфекция (1)
Чести	Неутропенична инфекция/сепсис(1) Инфекция на пикочните пътища Назофарингит	Неутропенична инфекция/сепсис(1)
Нечести		Инфекция на пикочните пътища

Системо-органен клас Категория честота	Нежелана реакция	
	Всички степени	Степен ≥ 3
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Много чести	Левкопения (2) Неутропения (1),(2) Тромбоцитопения (2)	Левкопения (2) Неутропения (2)
Чести	Фебрилна неутропения	Фебрилна неутропения Тромбоцитопения (2)
Нарушения на имунната система		
Чести	Свръхчувствителност (1)	
Нечести		Свръхчувствителност (1)
Нарушения на метаболизма и храненето		
Много чести	Намален апетит Загуба на тегло	
Чести	Дехидратация (1)	Дехидратация (1) Намален апетит Загуба на тегло
Сърдечни нарушения		
Нечести	Сърдечна недостатъчност	
Редки	Намалена фракция на изтласкване	
Нарушения на нервната система		
Много чести	Главоболие	
Чести		Главоболие
Нечести	PRES (1),(4)	PRES (1),(4)
Съдови нарушения		
Много чести	Хипертония (1) Кръвоизлив (1)	Хипертония
Чести	Артериален тромбоемболизъм (1) Венозен тромбоемболизъм (1)	Артериален тромбоемболизъм (1) Венозен тромбоемболизъм (1) Кръвоизлив (1)
С неизвестна честота	Аневризми и артериални дисекции	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Много чести	Диспнея Епистаксис Дисфония	
Чести	Орофарингеална болка Ринорея	
Нечести		Диспнея Епистаксис Дисфония Орофарингеална болка

Системо-органен клас Категория честота	Нежелана реакция	
	Всички степени	Степен ≥ 3
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	Диария (1) Стоматит Коремна болка Болка в горната част на корема	Диария (1) Стоматит
Чести	Ректален кръвоизлив Фистула (1) Афтозен стоматит Хемороиди Прокталгия Зъбобол	Коремна болка Болка в горната част на корема
Нечести	Стомашно-чревна перфорация (1)	Стомашно-чревна перфорация (1) Ректален кръвоизлив Фистула (1) Афтозен стоматит Прокталгия
Хепатобилиарни нарушения		
Много чести	Повишена AST (2) Повишена ALT (2)	
Чести		Повишена AST (2) Повишена ALT (2)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	
Чести	Хиперпигментация на кожата	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия
Нечести	Нарушено заздравяване на рани (1)	Нарушено заздравяване на рани (1)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Нечести	Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Много чести	Протеинурия (1),(3) Повишен серумен креатинин	
Чести		Протеинурия (1),(3)
Нечести	Нефротичен синдром (1) Тромботична микроангиопатия (1)	Нефротичен синдром (1) Тромботична микроангиопатия (1)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести	Астенични състояния	Астенични състояния

Системо-органен клас	Нежелана реакция	
	Всички степени	Степен ≥ 3
Категория честота		
Забележка: Нежеланите реакции са съобщени като е използвана MedDRA версия MEDDRA13.1 и са класифицирани с помощта на NCI CTC версия 3.0 (1) Вижте “Описание на избрани нежелани реакции” в тази точка (2) Въз основа на лабораторни стойности (процентите са изчислени при пациенти с лабораторни изследвания) (3) Компиляция на клинични и лабораторни данни (4) Не е съобщен при проучването за МКРК; PRES е бил съобщен при пациенти от други проучвания, лекувани с афлиберсепт като монотерапия и в комбинация с химиотерапевтични схеми, различни от FOLFIRI		

В основното проучване при МКРК, анемия, гадене, повръщане, запек, алопеция, повишена алкална фосфатаза и хипербилирубинемия са наблюдавани при ≥ 20 % от пациентите. Те са били сравними между двете групи, като разликата между групите не надхвърля честота ≥ 2 % за схемата ZALTRAP/FOLFIRI.

Описание на избрани нежелани реакции

Кръвоизлив

Пациентите, лекувани със ZALTRAP имат повишен риск от кръвоизлив, включително тежки хеморагични събития, понякога с фатален изход. В основното проучване при пациенти с МКРК, случаи на кръвене/кръвоизлив (всички степени) са били съобщени при 37,8 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI, в сравнение с 19,0 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Най-често съобщаваната форма на кръвене е незначителен (степен 1-2) епистаксис, появяващ се при 27,7 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI. Кръвоизлив степен 3-4, включително стомашно-чревен кръвоизлив, хематурия и кръвоизлив след процедури е съобщен при 2,9 % от пациентите, получаващи схемата ZALTRAP/FOLFIRI, в сравнение с 1,7 % от пациентите, получаващи схемата плацебо/FOLFIRI. При други проучвания са наблюдавани тежък вътречерепен кръвоизлив и белодробен кръвоизлив/хемоптиза, включително събития с фатален изход, при пациенти, получаващи ZALTRAP (вж. точка 4.4).

Перфорация на стомашно-чревния тракт

Има съобщения за перфорация на стомашно-чревния тракт, включително стомашно-чревна перфорация с фатален изход при пациенти, лекувани със ZALTRAP. В основното проучване при пациенти с МКРК, стомашно-чревна перфорация (всички степени) е била съобщена при 3 от 611 пациенти (0,5 %), лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и при 3 от 605 пациенти (0,5 %), лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Събития на стомашно-чревна перфорация от степен 3-4 са наблюдавани при всичките 3-ма пациенти (0,5 %), лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и при 2-ма пациенти (0,3 %), лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. При трите фаза III плацебо-контролирани клинични изпитвания (популации с колоректален карцином, карцином на панкреаса и белодробен карцином), честотата на стомашно-чревна перфорация (всички степени) е 0,8 % за пациентите, лекувани със ZALTRAP и 0,3 % за пациентите, лекувани с плацебо. Събития на стомашно-чревна перфорация степен 3-4 са наблюдавани при 0,8 % от пациентите, лекувани със ZALTRAP и при 0,2 % от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4).

Образуване на фистула

При пациенти, лекувани със ZALTRAP е наблюдавано образуване на фистула, засягаща стомашно-чревния тракт и места извън стомашно-чревния тракт. В основното проучване при пациенти с МКРК, фистули (анална, ентеровезикална, ентерокутанна, коловагинална, чревна), са били съобщени при 9 от 611 пациенти (1,5 %), лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и при 3 от 605 пациенти (0,5 %), лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Образуване на стомашно-чревна фистула степен 3 е наблюдавано при 2-ма пациенти, лекувани със ZALTRAP (0,3 %) и при 1 пациент на плацебо (0,2 %). При трите фаза III плацебо-контролирани клинични изпитвания (популации с

колоректален карцином, карцином на панкреаса и белодробен карцином), честотата на фистула (всички степени) е 1,1 % за пациентите, лекувани със ZALTRAP и 0,2 % за пациентите, лекувани с плацебо. Фистула степен 3-4 се наблюдава при 0,2 % от пациентите, лекувани със ZALTRAP и при 0,1 % от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4).

Хипертония

В основното проучване при пациенти с МКРК, хипертония (всички степени) е била съобщена при 41,2 % от пациентите, лекувани със ZALTRAP/FOLFIRI и при 10,7 % от пациентите, лекувани с плацебо/FOLFIRI. При пациенти, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI е наблюдаван повишен риск от хипертония степен 3-4 (включително хипертония и един случай на есенциална хипертония). Хипертония степен 3 (която изисква коригиране на съществуващата антихипертензивна терапия или лечение с повече от един лекарствен продукт) е съобщена при 1,5 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI и при 19,1 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI. Хипертония от степен 4 (хипертонична криза) е съобщена при 1 пациент (0,2 %), лекуван със схемата ZALTRAP/FOLFIRI. Сред тези пациенти, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI, които развиват хипертония степен 3-4, 54 % са имали проява на хипертония по време на първите два цикъла на лечение (вж. точка 4.4).

Тромботични и емболични събития

Артериални тромбоемболични събития

В основното проучване при пациенти с МКРК, АТС (включително транзиторна исхемична атака, мозъчно-съдов инцидент, стенокардия, вътресърдечен тромб, миокарден инфаркт, артериален емболизъм и исхемичен колит) са били съобщени при 2,6 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и при 1,5 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Събития от степен 3-4 са настъпили при 11 пациенти (1,8 %), лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и при 3 пациенти (0,5 %), лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. При трите фаза III плацебо-контролирани клинични изпитвания (популации с колоректален карцином, карцином на панкреаса и белодробен карцином), честотата на АТС (всички степени) е 2,3 % за пациентите, лекувани със ZALTRAP и 1,7 % за пациентите, лекувани с плацебо. АТС степен 3-4 са настъпили при 1,7 % от пациентите, лекувани със ZALTRAP и при 1,0 % от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4).

Венозни тромбоемболични събития

ВТС включват дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм. В основното проучване при пациенти с МКРК, ВТС от всички степени са настъпили при 9,3 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и при 7,3 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. ВТС степен 3-4 са настъпили при 7,9 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и при 6,3 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Белодробен емболизъм е настъпил при 4,6 % при пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и при 3,5 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. При трите фаза III плацебо-контролирани клинични изпитвания (популации с колоректален карцином, карцином на панкреаса и белодробен карцином), честотата на ВТС (всички степени) е 7,1 % за пациентите, лекувани със ZALTRAP и 7,1 % за пациентите, лекувани с плацебо.

Протеинурия

В основното проучване при пациенти с МКРК, протеинурия (компилирана от клинични и лабораторни данни) е била съобщена при 62,2 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI, в сравнение с 40,7 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Протеинурия степен 3-4 е наблюдавана при 7,9 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI, в сравнение с 1,2 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Нефротичен синдром е настъпил при 2-ма пациенти (0,5 %), лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI, в сравнение с нито един от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Един пациент, който е лекуван със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и е имал протеинурия и хипертония, е бил с диагноза тромботична микроангиопатия (ТМА). При трите фаза III плацебо-контролирани клинични изпитвания (популации с колоректален карцином, карцином на

панкреаса и белодробен карцином), честотата на нефротичен синдром е 0,5 % от пациентите, лекувани със ZALTRAP и 0,1 % от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4).

Неутропения и неутропенични усложнения

В основното проучване при пациенти с МКПК, неутропения (всички степени) е била съобщена при 67,8 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и 56,3 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Неутропения степен 3-4 е наблюдавана при 36,7 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI, в сравнение с 29,5 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Най-честото неутропенично усложнение степен 3-4 е появата на фебрилна неутропения при 4,3 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI, в сравнение с 1,7 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Неутропенична инфекция/сепсис степен 3-4 е настъпила при 1,5 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и при 1,2 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI (вж. точка 4.4).

Инфекции

Инфекции, включително инфекция на пикочните пътища, назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища, пневмония, инфекция на мястото на катетъра и зъбна инфекция, са наблюдавани с по-висока честота при пациенти, получаващи схемата ZALTRAP/FOLFIRI (46,2 %, всички степени; 12,3 %, степен 3-4), отколкото при пациенти, получаващи схемата плацебо/FOLFIRI (32,7 %, всички степени; 6,9 %, степен 3-4).

Диария и дехидратация

В основното проучване при пациенти с МКПК, диария (всички степени) е наблюдавана при 69,2 % от пациентите, лекувани със ZALTRAP/FOLFIRI и 56,5 % от пациентите, лекувани с плацебо/FOLFIRI. Дехидратация (всички степени) е наблюдавана при 9,0 % от пациентите, лекувани със ZALTRAP/FOLFIRI и 3,0 % от пациентите, лекувани с плацебо/FOLFIRI. Диария степен 3-4 е била съобщена при 19,3 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI, в сравнение с 7,8 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Дехидратация степен 3-4 е била съобщена при 4,3 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI, в сравнение с 1,3 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI (вж. точка 4.4).

Реакции на свръхчувствителност

В основното проучване при пациенти с МКПК, тежки реакции на свръхчувствителност са били съобщени при 0,3 % от пациентите, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и при 0,5 % от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI (вж. точка 4.4).

Нарушено зарастване на рани

Лечението със ZALTRAP се свързва с потенциал за нарушено зарастване на рани (дехисценция на раната, инсуфициенция на анастомозата). В основното проучване при пациенти с МКПК, нарушено зарастване на раните е съобщено при 3 пациенти (0,5 %), лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и 5 пациенти (0,8 %), лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. Нарушено зарастване на рани от степен 3 е съобщено при 2 пациенти (0,3 %), лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI и при нито един от пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI. При трите фаза III плацебо-контролирани клинични изпитвания (популации с колоректален карцином, карцином на панкреаса и белодробен карцином), честотата на нарушено зарастване на раните (всички степени) е 0,5 % за пациентите, лекувани със ZALTRAP и 0,4 % за пациентите, лекувани с плацебо. Нарушено зарастване на раните степен 3-4 е наблюдавано при 0,2 % от пациентите, лекувани със ZALTRAP и при нито един от пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4).

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Няма съобщения за PRES от основното проучване фаза III при пациенти с МКПК. В други проучвания, PRES е бил съобщен при пациенти, лекувани със ZALTRAP като монотерапия (0,5 %) и в комбинация с други видове химиотерапия (вж. точка 4.4).

Допълнителни нежелани реакции и лабораторни отклонения, съобщени с разлика ≥ 5 % (всички степени) при пациенти, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI спрямо схемата плацебо/FOLFIRI

Следните нежелани лекарствени реакции и лабораторни отклонения са били съобщени с разлика ≥ 5 % (всички степени) при пациенти, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI спрямо схемата плацебо/FOLFIRI (в низходящ ред по отношение на честотата): левкопения (78,3 % спрямо 72,4 % всички степени; 15,6 % спрямо 12,2 % степени 3-4), повишена AST (57,5 % спрямо 50,2 % всички степени; 3,1 % спрямо 1,7 % степени 3-4), стоматит (50,1 % спрямо 32,9 % всички степени; 12,8 % спрямо 4,6 % степени 3-4), умора (47,8 % спрямо 39,0 % всички степени; 12,6 % спрямо 7,8 % степени 3-4), тромбоцитопения (47,4 % спрямо 33,8 % всички степени; 3,3 % спрямо 1,7 % степени 3-4), повишена ALT (47,3 % спрямо 37,1 % всички степени; 2,7 % спрямо 2,2 % степени 3-4), намален апетит (31,9 % спрямо 23,8 % всички степени; 3,4 % спрямо 1,8 % степени 3-4), загуба на тегло (31,9 % спрямо 14,4 % всички степени; 2,6 % спрямо 0,8 % степени 3-4), дисфония (25,4 % спрямо 3,3 % всички степени; 0,5 % спрямо 0 степени 3-4), главоболие (22,3 % спрямо 8,8 % всички степени; 1,6 % спрямо 0,3 % степени 3-4), астения (18,3 % спрямо 13,2 % всички степени; 5,1 % спрямо 3,0 % степени 3-4), синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (11,0 % спрямо 4,3 % всички степени; 2,8 % спрямо 0,5 % степени 3-4) и хиперпигментация на кожата (8,2 % спрямо 2,8 % всички степени; 0 спрямо 0 степени 3-4).

Педиатрична популация

Безопасността при педиатрични пациенти не е установена.

Други специални популации

Старческа възраст

От 611-те пациенти, лекувани със схемата ZALTRAP/FOLFIRI в основното проучване при пациенти с МКРК, 172 (28,2 %) са били на възраст ≥ 65 и < 75 години и 33 (5,4 %) са били на възраст ≥ 75 години. Пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) е по-вероятно да получат нежелани реакции. Честотата на диария, замаяване, астения, намаляване на теглото и дехидратация е по-висока с ≥ 5 % при пациентите в старческа възраст, в сравнение с по-младите пациенти. Пациентите в старческа възраст трябва да бъдат наблюдавани внимателно за развитие на диария и възможна дехидратация (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациенти, получаващи ZALTRAP, нежеланите лекарствени реакции при пациенти с леко бъбречно увреждане на изходно ниво при трите фаза III плацебо-контролирани клинични изпитвания (N = 352) са били сравними с тези при пациенти без бъбречно увреждане (N = 642). Ограничен брой пациенти с умерено/тежко бъбречно увреждане на изходно ниво (N = 49) са били лекувани със ZALTRAP. При тези пациенти, небъбречните събития са сравними между пациентите с бъбречно увреждане и тези без бъбречно увреждане, с изключение на отбелязаната >10 % по-висока честота на дехидратация (всички степени) (вж. точка 4.4).

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност на ZALTRAP.

Като цяло, във всички клинични онкологични изпитвания е наблюдавана подобна честота на нисък титър антитела срещу лекарството (ADA) (след изходното ниво) при тест за ADA, при пациентите, лекувани с плацебо и ZALTRAP (съответно 3,3 % и 3,8 %). При нито един от пациентите не е установен висок титър на антитела към афлиберсепт. Седемнадесет (17) пациенти, лекувани със ZALTRAP (1,6 %) и двама (2) пациенти, лекувани с плацебо (0,2 %) също са имали положителен тест за неутрализиращи антитела. В основното проучване при пациенти с МКРК, по-високи нива на положителни отговори при тест за ADA са наблюдавани при пациенти, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI [18/526 (3,4 %)], в сравнение със схемата ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5 %)]. Положителните резултати при теста за неутрализиращи антитела в основното проучване при МКРК са също по-високи при пациентите, лекувани със схемата плацебо/FOLFIRI [2/526 (0,38 %)], в сравнение със схемата ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19 %)]. Не е наблюдавано влияние върху

фармакокинетичния профил на афлиберсепт при пациенти, които са били положителни при тестовете за имуногенност.

Като се имат предвид подобните резултати от теста за ADA при пациенти, лекувани с плацебо или ZALTRAP, има вероятност действителната честота на имуногенност на ZALTRAP въз основа на тези тестове да бъде надценена.

Данните за имуногенност зависят в голяма степен от чувствителността и специфичността на теста. Освен това, наблюдаваната честота на позитивиране на антитела при анализ може да бъде повлияна от редица фактори, включително работа с пробата, време на вземане на пробата, съпътстващи лекарствени продукти и подлежащо заболяване. Поради тези причини, сравняването на честотата на антитела към ZALTRAP с честотата на антитела към други продукти може да бъде подвеждащо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма информация за безопасността на афлиберсепт, прилаган в дози, надвишаващи 7 mg/kg на всеки 2 седмици или 9 mg/kg на всеки 3 седмици. Най-често наблюдаваните нежелани реакции при тези дози са подобни на тези, наблюдавани при терапевтичната доза.

Няма специфичен антидот при предозиране на ZALTRAP. Случаите на предозиране трябва да се овладяват с подходящи поддържащи мерки, особено по отношение на проследяването и лечението на хипертонията и протеинурията. Пациентът трябва да остане под непосредствено лекарско наблюдение за проследяване на евентуални нежелани реакции (вж. точка 4.8).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX44

Механизъм на действие

Съдовият ендотелен растежен фактор А и В (VEGF-A, VEGF-B) и плацентарният растежен фактор (PlGF) са членове на VEGF семейството на ангиогенните фактори, които могат да действат като мощни митогенни, хемостатични и повлияващи съдовия пермеабилитет фактори за ендотелните клетки. VEGF-A действа чрез два рецептора за тирозин кинази, VEGFR-1 и VEGFR-2, намиращи се на повърхността на ендотелните клетки. PlGF и VEGF-B се свързват само с VEGFR-1, който се намира и на повърхността на левкоцитите. Прекомерното активиране на тези рецептори от VEGF-A може да доведе до патологична неоваскуларизация и повишен съдов пермеабилитет. PlGF се свързва също с патологичната неоваскуларизация и натрупването на клетки на възпалението в тумора.

Афлиберсепт, известен в научната литература още като VEGF TRAP, е рекомбинантен фузионен протеин, който се състои от VEGF-свързващи части от извънклетъчния домейн на човешките VEGF рецептори 1 и 2, съединени с Fc частта на човешкия IgG1. Афлиберсепт се произвежда в K-1 експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология. Афлиберсепт е димерен гликопротеин с протеиново молекулно тегло 97 килодалтона (kDa) и съдържа гликозилирана част, представляваща допълнителни 15% от общата молекулна маса, което води до общо молекулно тегло 115 kDa.

Афлиберсепт действа като разтворим рецептор примамка, който се свързва с VEGF-A с по-висок афинитет, отколкото естествените му рецептори, както и свързаните с тях лиганди PlGF и VEGF-B. Като лиганд примамка, афлиберсепт предотвратява свързването на ендогенните лиганди с техните сродни рецептори и по този начин блокира рецептор-медираната сигнализация.

Афлиберсепт блокира активирането на VEGF рецепторите и пролиферацията на ендотелните клетки, като по този начин инхибира растежа на нови съдове, които доставят на тумора кислород и хранителни вещества.

Афлиберсепт се свързва с човешкия VEGF-A (равновесна дисоциационна константа K_D 0,5 pM за VEGF-A₁₆₅ и 0,36 pM за VEGF-A₁₂₁), с човешкия PlGF (K_D 39 pM за PlGF-2) и с човешкия VEGF-B (K_D 1,92 pM) като образува стабилен, инертен комплекс, който няма забележима биологична активност.

Фармакодинамични ефекти

Приложението на афлиберсепт при мишки, носещи ксенотрансплантирани или алотрансплантирани тумори, инхибира растежа на различни видове рак.

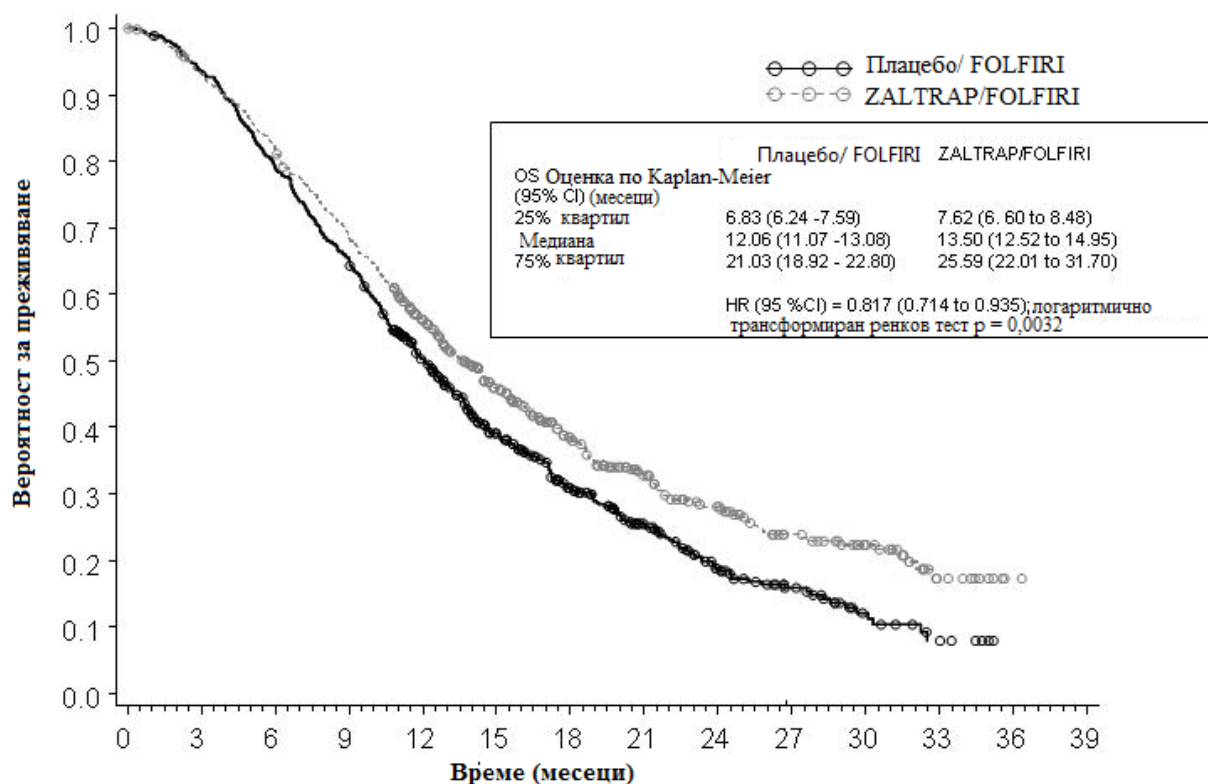
Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на ZALTRAP са оценени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с метастатичен колоректален карцином, които са лекувани преди това с терапия, базирана на оксалиплатин със или без предшествашо приложение на бевацизумаб. Общо 1 226 пациенти са рандомизирани (1:1) да получават ZALTRAP (N = 612; 4 mg/kg като 1-часова интравенозна инфузия на ден 1) или плацебо (N = 614), в комбинация с 5-флуороурацил плюс иринотекан [FOLFIRI: иринотекан 180 mg/m² интравенозна инфузия за 90 минути и фолинова киселина (dl рацемат) 400 mg/m² интравенозна инфузия за 2 часа по едно и също време на ден 1, като се използва Y-линия, последвано от 5-FU 400 mg/m² интравенозен болус, последвано от 5-FU 2 400 mg/m² непрекъсната интравенозна инфузия за 46 часа]. Циклите на лечение на двете групи се повтарят на всеки 2 седмици. Пациентите са лекувани до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Първичната крайна точка е общата преживяемост. Назначаването на лечението е стратифицирано по функционален статус по ECOG (0 спрямо 1 спрямо 2) и според предшествашо лечение с бевацизумаб (да или не).

Демографските показатели са добре балансирани между групите на лечение (възраст, раса, функционален статус по ECOG и статус на предшествашо лечение с бевацизумаб). От 1 226-те пациенти, рандомизирани в проучването, средната възраст е 61 години, 58,6 % са мъже, 97,8 % са имали изходен функционален статус по ECOG (PS) 0 или 1, и 2,2 % са имали изходен функционален статус по ECOG (PS) 2. Сред 1 226-те рандомизирани пациенти, 89,4 % и 90,2 % от пациентите, лекувани съответно със схемите плацебо/FOLFIRI и ZALTRAP/FOLFIRI, са получавали преди това комбинирана химиотерапия, базирана на оксалиплатин при метастазирало/авансирало заболяване. Приблизително 10 % от пациентите (10,4 % и 9,8 % от пациентите, лекувани съответно със схемите плацебо/FOLFIRI и ZALTRAP/FOLFIRI) са получавали преди това адювантна химиотерапия, базирана на оксалиплатин и са имали прогресия по време на или в рамките на 6 месеца след приключване на адювантната химиотерапия. Схемите, базирани на оксалиплатин са прилагани в комбинация с бевацизумаб при 373 пациенти (30,4 %).

Общите резултати за ефикасност на схемата ZALTRAP/FOLFIRI спрямо схемата плацебо/FOLFIRI са обобщени на Фигура 1 и Таблица 2.

Фигура 1 – Обща преживяемост (месеци) – криви на Kaplan-Meier по групи на лечение – ITT популация



Брой рискови пациенти

Плацебо	614	485	286	131	51	14
ZALTRAP	612	498	311	148	75	33

Вероятност за преживяване (%)

Плацебо	79.1	50.3	30.9	18.7	12.0
ZALTRAP	81.9	56.1	38.5	28.0	22.3

Таблица 2 - Основни крайни точки за ефикасност^a – ITT популация

	плацебо/FOLFIRI (N = 614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 612)
Обща преживяемост (OS)		
Брой смъртни събития, n (%)	460 (74,9 %)	403 (65,8 %)
Медиана на общата преживяемост (95% CI) (месеци)	12,06 (11,07 до 13,08)	13,50 (12,52 до 14,95)
Стратифициран коефициент на риск (95 % CI)	0,817 (0,714 до 0,935)	
Стратифициран логаритмично трансформиран ренков тест p-стойност	0,0032	
Преживяемост без прогресия (PFS) ^б		
Брой събития, n (%)	454 (73,9 %)	393 (64,2 %)
Медиана на PFS (95 % CI) (месеци)	4,67 (4,21 до 5,36)	6,90 (6,51 до 7,20)
Стратифициран коефициент на риск (95 % CI)	0,758 (0,661 до 0,869)	

	плацебо/FOLFIRI (N = 614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 612)
Стратифициран логаритмично трансформиран ренков тест p-стойност		0,00007
Обща степен на повлияване (CR+PR) (95 % CI) (%) ^b	11,1 (8,5 до 13,8)	19,8 (16,4 до 23,2)
Стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel p-стойност		0,0001

^a Стратифицирани според функционален статус по ECOG (0 спрямо 1 спрямо 2) и предшестващо лечение с бевацизумаб (да спрямо не).

^b PFS (въз основа на туморната оценка от IRC): Прагът на значимост е 0,0001

^b Обща степен на обективно повлияване според IRC

Извършени са анализи на Общата преживяемост (OS) и Преживяемост без прогресия (PFS) според стратификационни фактори. Съобщава се за числено по-нисък ефект от лечението по отношение на OS със схемата ZALTRAP/FOLFIRI при пациентите с предшестваща експозиция на бевацизумаб, в сравнение с пациентите без предшестваща експозиция на бевацизумаб, без данни за хетерогенност на ефекта от лечението (незначим тест за взаимодействие). Резултатите според предшестваща експозиция на бевацизумаб са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3 - OS и PFS според предшестваща експозиция на бевацизумаб^a – ITT популация

	Плацебо/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
OS		
Пациенти с предшестваща експозиция на бевацизумаб (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Медиана на OS (95 % CI) (месеци)	11,7 (9,96 до 13,77)	12,5 (10,78 до 15,47)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,862 (0,676 до 1,100)	
Пациенти без предшестваща експозиция на бевацизумаб (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Медиана на OS (95 % CI) (месеци)	12,4 (11,17 до 13,54)	13,9 (12,72 до 15,64)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,788 (0,671 до 0,925)	
PFS		
Пациенти с предшестваща експозиция на бевацизумаб (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Медиана на PFS (95 % CI) (месеци)	3,9 (3,02 до 4,30)	6,7 (5,75 до 8,21)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,661 (0,512 до 0,852)	
Пациенти без предшестваща експозиция на бевацизумаб (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Медиана на PFS (95 % CI) (месеци)	5,4 (4,53 до 5,68)	6,9 (6,37 до 7,20)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,797 (0,679 до 0,936)	

^a Определени съгласно IVRS

Извършени са също и анализи на OS и PFS според функционален статус по ECOG. Коефициентът на риск (95 % CI) на общата преживяемост е 0,77 (0,64 до 0,93) при функционален статус 0 по ECOG и 0,87 (0,71 до 1,06) при функционален статус 1 по ECOG. Коефициентът на риск (95 % CI) на преживяемостта без прогресия е 0,76 (0,761 до 0,91) при функционален статус 0 по ECOG и 0,75 (0,61 до 0,92) при функционален статус 1 по ECOG.

Post-hoc анализите, изключващи пациентите, които са имали прогресия по време на или в рамките на 6 месеца от адювантната терапия при пациенти със или без предшестващо лечение с бевацизумаб, са обобщени в Таблица 4.

Таблица 4 - Post-hoc анализи, изключващи пациенти на адювантно лечение^{a,b}

	Плацебо/FOLFIRI (N = 550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 552)
Пациенти с предшестващо лечение с бевацизумаб, с изключение на тези само на адювантно лечение (n (%))	179 (32,5 %)	177 (32,1 %)
Медиана на общата преживяемост (95 % CI) (месеци)	11,7 (9,66 до 13,27)	13,8 (11,01 до 15,87)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,812 (0,634 до 1,042)	
Медиана на PFS (95 % CI) (месеци)	3,9 (3,02 до 4,30)	6,7 (5,72 до 8,21)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,645 (0,498 до 0,835)	
Пациенти без предшестващо лечение с бевацизумаб, с изключение на тези само на адювантно лечение (n (%))	371 (67,5 %)	375 (67,9 %)
Медиана на общата преживяемост (95 % CI) (месеци)	12,4 (11,17 до 13,54)	13,7 (12,71 до 16,03)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,766 (0,645 до 0,908)	
Медиана на PFS (95 % CI) (месеци)	5,3 (4,50 до 5,55)	6,9 (6,24 до 7,20)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,777 (0,655 до 0,921)	

^a Определени съгласно IVRS

^b OS в ИТТ популацията, изключваща пациенти, които са имали прогресия по време на или в рамките на 6 месеца от адювантната терапия, показва HR (95 % CI) 0,78 (0,68 до 0,90) [медиана на OS (95 % CI) 11,9 месеца с плацебо/FOLFIRI (10,88 до 13,01) и 13,8 месеца със ZALTRAP/FOLFIRI (12,68 до 15,44)].

Други подгрупови анализи на общата преживяемост и преживяемостта без прогресия според възраст (< 65; ≥ 65), пол, наличие само на чернодробни метастази, анамнеза за предшестваща хипертония и брой на засегнатите органи показват ефект от лечението в полза на схемата ZALTRAP/FOLFIRI над схемата плацебо/FOLFIRI.

При подгрупов анализ на общата преживяемост е наблюдавана полза в съответствие с цялата популация при пациенти на възраст < 65 години и ≥ 65 години, които са получавали схемата ZALTRAP/FOLFIRI.

Проведени са експлоративни анализи на биомаркери в проучването VELOUR, включително анализи на мутационния статус по RAS при 482 от 1 226 пациенти (n = 240 на афлиберсепт; 242 на плацебо). При пациенти с тумори с див тип RAS, коефициентът на риск (HR) (95 % CI) за общата преживяемост (OS) е бил 0,7 (0,5-1,0) с медиана на OS от 16 месеца за пациенти, лекувани с афлиберсепт, и 11,7 месеца за пациенти, лекувани с плацебо. Съответните данни при пациенти с тумори с мутантен тип RAS са показали коефициент на риск (HR) за OS от 0,9 (0,7-1,2) с медиана 12,6 и 11,2 месеца за афлиберсепт и плацебо, съответно. Тези данни са експлоративни и статистическият тест за взаимодействие е незначим (липсва доказателство за хетерогенност в ефекта на лечението между подгрупите с дивия тип RAS и мутантния тип RAS).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за провеждане на проучвания със ZALTRAP във всички подгрупи на педиатричната популация при аденокарцином на дебелото черво и ректума (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства, описани по-долу, до голяма степен са получени от популационен фармакокинетичен анализ с данни от 1 507 пациенти с различни видове авансирани злокачествени заболявания.

Абсорбция

При предклинични туморни модели, биологично активните дози афлиберсепт корелират с тези, необходими за получаване на циркулиращи концентрации на свободен афлиберсепт в повече от VEGF-свързан афлиберсепт. Циркулиращите концентрации на VEGF-свързан афлиберсепт се повишават с дозата на афлиберсепт до свързване на наличния VEGF. Допълнителни увеличения на дозата на афлиберсепт водят до доза-зависимо увеличение на концентрациите на циркулиращия свободен афлиберсепт и само до малко допълнително повишение на концентрацията на VEGF-свързания афлиберсепт.

При пациенти ZALTRAP се прилага в доза 4 mg/kg интравенозно на всеки две седмици, през които има излишък на циркулиращ свободен афлиберсепт спрямо VEGF-свързан афлиберсепт.

При препоръчителната схема на прилагане от 4 mg/kg на всеки две седмици, концентрацията на свободен афлиберсепт е близо до стационарни нива до втория цикъл на лечение, като по същество няма кумулиране (коэффициент на кумулиране 1,2 в стационарно състояние в сравнение с първото приложение).

Разпределение

Обемът на разпределение на свободния афлиберсепт в стационарно състояние е приблизително 8 литра.

Биотрансформация

Не са провеждани проучвания върху метаболизма с афлиберсепт, тъй като това е протеин. Очаква се афлиберсепт да се разгражда до малки пептиди и отделни аминокиселини.

Елиминиране

Свободният афлиберсепт се елиминира предимно чрез свързване с ендогенния VEGF като се образува стабилен, неактивен комплекс. Както и при други големи протеини, както свободния така и свързания афлиберсепт се очаква да се елиминират по-бавно, чрез други биологични механизми, като например протеолитичен катаболизъм.

При дози, по-големи от 2 mg/kg, клирънсът на свободния афлиберсепт е приблизително 1,0 l/ден с терминален полуживот от 6 дни.

Протеините с високо молекулно тегло не се елиминират чрез бъбреците, следователно бъбречното елиминиране на афлиберсепт се очаква да бъде минимално.

Линейност/нелинейност

В съответствие с прицелно-медирана диспозиция на лекарството, свободният афлиберсепт показва по-бърз (нелинеен) клирънс в дози по-ниски от 2 mg/kg, вероятно поради високия афинитет на свързване на афлиберсепт с ендогенния VEGF. Линейният клирънс, наблюдаван в дозовия диапазон от 2 до 9 mg/kg, вероятно се дължи на ненасищаеми биологични механизми на елиминиране, като например белтъчен катаболизъм.

Други специални популации

Старческа възраст

Не е наблюдаван ефект на възрастта върху фармакокинетиката на свободния афлиберсепт.

Раса

При популационен анализ не е установен ефект на расата.

Пол

Полът е най-значимата коварианта за обяснение на интериндивидуалната вариабилност на клирънса и обема на свободния афлиберсепт с 15,5 % по-висок клирънс и 20,6 % по-висок обем на разпределение при мъжете, отколкото при жените. Тези различия не оказват влияние върху експозицията поради дозиране въз основа на телесното тегло и не се налагат промени в дозата въз основа на пола.

Телесно тегло

Телесното тегло оказва ефект върху клирънса и обема на разпределение на свободния афлиберсепт, което води до 29 % повишение на експозицията на афлиберсепт при пациенти с телесно тегло ≥ 100 kg.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания със ZALTRAP при пациенти с чернодробно увреждане. При популационен фармакокинетичен анализ с данни от 1 507 пациенти с различни видове авансирани злокачествени заболявания, които са получавали ZALTRAP със или без химиотерапия, 63 пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин $> 1,0$ x – $1,5$ x ULN и всяка стойност на AST) и 5 пациенти с умерено бъбречно увреждане (общ билирубин $> 1,5$ x – 3 x ULN и всяка стойност на AST) са били лекувани със ZALTRAP. Не е наблюдаван ефект върху клирънса на афлиберсепт при тези пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. Липсват данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин > 3 x ULN и повишение на AST).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални проучвания със ZALTRAP при пациенти с бъбречно увреждане. Проведен е популационен фармакокинетичен анализ с данни от 1 507 пациенти с различни видове авансирани злокачествени заболявания, които са получавали ZALTRAP със или без химиотерапия. Тази популация включва 549 пациенти с леко бъбречно увреждане (CL_{CR} между 50-80 ml/min), 96 пациенти с умерено бъбречно увреждане (CL_{CR} между 30-50 ml/min) и 5 пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Този популационен фармакокинетичен анализ не показва клинично значими разлики в клирънса или системната експозиция (AUC) на свободен афлиберсепт при пациенти с умерено и леко бъбречно увреждане при доза на ZALTRAP 4 mg/kg, в сравнение с общата изпитвана популация. Не може да се направи заключение за пациенти с тежко бъбречно увреждане, поради много ограничените данни. При малкото пациенти с тежко бъбречно увреждане, лекарствената експозиция е подобна на тази, наблюдавана при пациенти с нормална бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология и фармакология при животни

Седмичното/на всеки две седмици интравенозно приложение на афлиберсепт при дългоопашати макаци за период до 6 месеца води до промени в костите (ефекти върху растежната плочка и аксиалния и апендикуларния скелет), носната кухина, бъбреците, яйчниците и надбъбречната жлеза. Повечето находки, свързани с афлиберсепт, са наблюдавани при най-ниската изпитвана доза, съответстваща на плазмени експозиции, близки до тези при пациенти при терапевтичната доза. Повечето ефекти, индуцирани от афлиберсепт са били обратими след 5-месечен период без лекарството, с изключение на скелетните промени и тези в носната кухина. Повечето находки се считат за свързани с фармакологичното действие на афлиберсепт.

Приложението на афлиберсепт води до забавяне на зарастването на раните при зайци. При ексцизионни и инцизионни модели на кожни рани, приложението на афлиберсепт намалява фиброзния отговор, неоваскуларизацията, епидермалната хиперплазия/реепителизация и издръжливостта на опъване. Афлиберсепт повишава кръвното налягане при нормотензивни гризачи.

Карциногенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания за оценка на карциногенността или мутагенността на афлиберсепт.

Увреждане на фертилитета

Не са провеждани специфични проучвания с афлиберсепт при животни за оценка на ефекта върху фертилитета. Резултатите от проучванията за токсичност при многократно прилагане показват, че съществува вероятност афлиберсепт да уврежда репродуктивната функция и фертилитета. При полово зрели женски дългоопашати макаци е доказано потискане на яйчниковата функция и фоликуларното развитие. Тези животни са загубили също нормалния менструален цикъл. При полово зрели мъжки дългоопашати макаци е наблюдавано намаляване на подвижността на сперматозоидите и повишаване на честотата на морфологични аномалии на сперматозоидите. Няма граница на експозицията при пациенти по отношение на тези ефекти. Тези ефекти са напълно обратими в рамките на 8-18 седмици след последната инжекция.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Доказано е, че афлиберсепт е ембриотоксичен и тератогенен при интравенозно приложение при бременни зайци на всеки 3 дни по време на периода на органогенеза (6 до 18 гестационни дни), в дози приблизително 1 до 15 пъти по-големи от дозата при хора от 4 mg/kg на всеки 2 седмици. Наблюдаваните ефекти включват намаляване на майчиното телесно тегло, увеличен брой фетални резорбции и повишена честота на външни, висцерални и скелетни малформации на плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
Натриев цитрат дихидрат
Лимонена киселина монохидрат
Полисорбат 20
Натриев хидрогенфосфат хептахидрат
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След разреждане в инфузионния сак

Химичната и физичната стабилност по време на употреба е доказана за 24 часа при 2°C до 8°C и за 8 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, инфузионният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да бъдат повече от 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

- 4 ml концентрат в 5 ml флакон от прозрачно боросиликатно стъкло (тип I), запечатан със запушалка с отчупваща се капачка и вложен запечатващ диск с покритие. Опаковка с 1 флакон или 3 флакона.
- 8 ml концентрат в 10 ml флакон от прозрачно боросиликатно стъкло (тип I), запечатан със запушалка с отчупваща се капачка и вложен запечатващ диск с покритие. Опаковка с 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ZALTRAP е стерилен апирогенен концентрат без консерванти, следователно инфузионният разтвор трябва да бъде приготвен от медицински специалист като се използват процедури за безопасна работа и асептична техника.

Необходимо е повишено внимание при работа със ZALTRAP, като се има предвид използването на предпазни устройства, лични предпазни средства (напр. ръкавици) и процедури за приготвяне.

Приготвяне на инфузионния разтвор

- Проверете визуално флакона със ZALTRAP преди употреба. Концентратът за инфузионен разтвор трябва да бъде бистър и без частици.
- Въз основа на необходимата доза за пациента, изтеглете необходимия обем ZALTRAP концентрат от флакона. За приготвяне на инфузионния разтвор може да е необходим повече от един флакон.
- Разреждете го до необходимия обем за приложение с 9 mg/ml (0,9 %) инфузионен разтвор на натриев хлорид или 5 % инфузионен разтвор на глюкоза. Концентрацията на крайния разтвор на ZALTRAP за интравенозна инфузия трябва да бъде в границите от 0,6 mg/ml до 8 mg/ml афлиберсепт.
- Трябва да се използват инфузионни сакове от PVC, съдържащ DEHP или инфузионни сакове от полиолефин.
- Преди приложение, разрежденият разтвор трябва да се провери визуално за наличие на частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава промяна в цвета или видими частици, приготвеният разтвор трябва да се изхвърли.
- ZALTRAP е флакон за еднократна употреба. Не въвеждайте повторно иглата във флакона след първоначалното пробиване. Неизползваният концентрат трябва да се изхвърли.

Приложение на инфузионния разтвор

Разредените разтвори на ZALTRAP трябва да се прилагат с помощта на инфузионни комплекти, съдържащи филтър от полиетерсулфон с размер на порите 0,2 микрона.

Инфузионните комплекти трябва да бъдат изработени от един от следните материали:

- поливинилхлорид (PVC), съдържащ ди(2-етилхексил) фталат (DEHP)
- PVC, несъдържащ DEHP, съдържащ триоктилтримелитат (TOTM)
- полипропилен
- PVC с полиетиленово покритие
- полиуретан

Не трябва да се използват филтри от поливинилиденфлуорид (PVDF) или найлон.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 февруари 2013 г.
Дата на последно подновяване: 21 септември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Sanofi-aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
D-65926 Frankfurt am Main
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZALTRAP 25 mg / ml концентрат за инфузионен разтвор
афлиберсепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон от 4 ml съдържа 100 mg афлиберсепт (25 mg / ml).
Един флакон от 8 ml съдържа 200 mg афлиберсепт (25 mg / ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също захароза, натриев хлорид, натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 20, натриев хидрогенфосфат хептахидрат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

100 mg / 4 ml
1 флакон
3 флакона

200 mg / 8 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Еднодозов флакон

Преди употреба прочетете листовката.

Само за интравенозно приложение. Да се използва само след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след разреждане: вижте листовката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/814/001 1 флакон (100 mg/4 ml)
EU/1/12/814/002 3 флакона (100 mg/4 ml)
EU/1/12/814/003 1 флакон (200 mg/8 ml)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC -

SN -

NN -

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ZALTRAP 25 mg / ml стерилен концентрат
афлиберсепт
Само за интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg / 4 ml
200 mg / 8 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ZALTRAP 25 mg / ml концентрат за инфузионен разтвор афлиберсепт (aflibercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново, или да я предоставите на медицински специалисти в бъдеще.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ZALTRAP и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ZALTRAP
3. Как се прилага ZALTRAP
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZALTRAP
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ZALTRAP и за какво се използва

Какво представлява ZALTRAP и как действа

ZALTRAP съдържа активното вещество афлиберсепт, белтък, който действа като блокира растежа на нови кръвоносни съдове в тумора. За да растат, туморите се нуждаят от хранителни вещества и кислород от кръвта. Като блокира растежа на кръвоносните съдове, ZALTRAP помага да се спре или забави растежа на тумора.

За какво се използва ZALTRAP

ZALTRAP е лекарство, което се използва за лечение на напреднал рак на дебелото черво или ректума (част от дебелото черво) при възрастни. Той ще се прилага с други лекарства, наречени „химиотерапия“, включително „5-флуороурацил“, „фолинова киселина“ и „иринотекан“.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ZALTRAP

Не използвайте ZALTRAP

- ако сте алергични към афлиберсепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- в окото, тъй като може да причини тежко увреждане.

Моля също да прочетете листовките на другите лекарства („химиотерапия“), които са част от Вашето лечение, за да видите дали са подходящи за Вас. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра дали има някакви причини, поради които не можете да използвате тези лекарства.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен ZALTRAP и по време на лечението, ако:

- имате проблеми, свързани с кървене или забележите някакво кървене след лечението (вижте точка 4) или ако почувствате прекомерна умора, слабост, замаяност или имате промени в цвета на изпражненията. Ако кървенето е тежко, Вашият лекар ще спре лечението Ви със ZALTRAP. Това е, защото ZALTRAP може да увеличи риска от кървене.
- имате проблеми с устата или зъбите, като лоша хигиена на устната кухина, заболяване на венците или планирано изваждане на зъб, особено ако преди това сте били лекувани с бифосфонат (използван за лечение или профилактика на костни нарушения). При пациенти с рак, лекувани със ZALTRAP, се съобщава нежелана реакция, наречена остеонекроза (увреждане на челюстната кост). Може да бъдете посъветвани да се подложите на стоматологичен преглед преди да започнете лечение със ZALTRAP. Докато се лекувате с ZALTRAP, трябва да поддържате добра хигиена на устната кухина (включително редовно миене на зъбите) и да се подлагате на редовни стоматологични прегледи. Ако носите протези, трябва да сте сигурни, че те прилягат добре. Ако сте получавали или получавате интравенозни бифосфонати, трябва да се избягва стоматологично лечение или стоматологична операция (напр. изваждане на зъб). Информирайте Вашия лекар за Вашето стоматологично лечение и уведомете стоматолога си, че се лекувате със ZALTRAP. Свържете се незабавно с Вашия лекар и стоматолог по време на или след лечението със ZALTRAP, ако имате проблеми с устата или зъбите, като например разклатени зъби, болка или подуване, или незаздравяващи язви или отделяне на гной, тъй като това може да са признаци на остеонекроза на челюстта.
- имате заболявания, свързани с възпаление на червата, като например инфектиран участък от чревната стена (наречен също „дивертикулит“), стомашна язва или колит. Това е, защото ZALTRAP може да увеличи риска от развитие на перфорация (пробив) на чревната стена. Ако това се случи на Вас, Вашият лекар ще спре лечението Ви със ZALTRAP.
- в тялото Ви се е образувало неестествено каналче между вътрешните органи и кожата или други тъкани (наречена още „фистула“). Ако се появи такова каналче по време на лечението, Вашият лекар ще спре лечението Ви със ZALTRAP.
- имате високо кръвно налягане. ZALTRAP може да повиши кръвното налягане (вижте точка 4) и Вашият лекар трябва да следи кръвното Ви налягане и може да коригира лекарствата за кръвно налягане, които приемате, или дозата на ZALTRAP. Поради това е важно да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате други проблеми със сърцето, тъй като високото кръвно налягане може да ги влоши.
- ако имате или сте имали аневризма (разширяване или отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд.
- получите задух (диспнея) при физическо усилие или в легнало положение, прекомерна умора или подуване на краката, което може да са признаци на сърдечна недостатъчност.
- получите симптоми на кръвен съсирек (вижте точка 4). Симптомите на кръвен съсирек може да се различават в зависимост от това къде се появява (напр. белите дробове, крака, сърцето или мозъка), и може да включват симптоми като болка в гърдите, кашлица, задух или затруднено дишане. Другите симптоми може да включват подуване на единия или двата крака, болка или чувствителност в единия или двата крака, промяна в цвета и затопляне на кожата на засегнатия крак или видимите вени. Може също да се прояви като внезапно усещане за изтръпване или слабост в лицето, ръцете или краката. Другите симптоми включват объркване, проблеми със зрението, ходенето, координацията или равновесието, проблеми при изричането на думи или заваляне на говора. Ако получите някой от тези симптоми, говорете с Вашия лекар незабавно, тъй като Вашият лекар може да иска да лекува симптомите Ви и да спре лечението Ви със ZALTRAP.

- имате проблеми с бъбреците (белтък в урината), тъй като Вашият лекар ще следи бъбречната Ви функция и може да се наложи да коригира дозата на ZALTRAP.
- броят на белите кръвни клетки е много нисък. ZALTRAP може да намали броя на белите клетки в кръвта Ви и Вашият лекар ще следи броя на белите кръвни клетки и може да Ви даде допълнителни лекарства за повишаването му. Ако Вашите бели кръвни клетки са малко, Вашият лекар може да отложи лечението Ви.
- имате тежка или продължителна диария, гадене или повръщане –това може да доведе до тежка загуба на телесни течности (наречена „дехидратация“). Може да е необходимо Вашият лекар да Ви лекува с други лекарства и/или течности, прилагани интравенозно.
- някога сте имали алергии – по време на лечение със ZALTRAP могат да настъпят сериозни алергични реакции (вижте точка 4). Може да е необходимо Вашият лекар да лекува алергичната реакция или да спре лечението Ви със ZALTRAP.
- Ви е изваден зъб или сте претърпели друг вид хирургична операция през последните 4 седмици, или Ви предстои операция или стоматологична или медицинска процедура, или имате рана след операция, която не е зарастнала. Вашият лекар ще спре временно лечението преди и след операцията.
- получите припадъци (гърчове). Ако получите промени в зрението или объркване, Вашият лекар може да спре лечението Ви със ZALTRAP.
- сте на възраст 65 години или повече и имате диария, замаяност, слабост, загуба на тегло или тежка загуба на телесни течности (наречена „дехидратация“). Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно.
- нивото на ежедневните Ви дейности е ограничено или се влошава при лечението. Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно.

Ако някое от посочените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен ZALTRAP и по време на лечението.

По време на лечението, Вашият лекар ще извърши редица изследвания, за да следи функцията на организма Ви и как действа лекарството. Изследванията може да включват изследване на кръв и урина, рентгенова снимка или друго образно изследване и/или други изследвания.

ZALTRAP се прилага чрез вливане (инфузия) в една от вените („интравенозно“) за лечение на напреднал рак на дебелото черво или ректума. ZALTRAP не трябва да се инжектира в окото, тъй като може да причини тежко увреждане.

Деца и юноши

Това лекарство не е предназначено за деца или юноши на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ползата от употребата на ZALTRAP при деца и юноши не са установени.

Други лекарства и ZALTRAP

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това може да включва лекарства, получени без рецепта или растителни лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Не трябва да използвате ZALTRAP по време на бременност, освен ако Вие и Вашият лекар не решите, че ползата за Вас е по-голяма от възможния риск за Вас или нероденото Ви бебе.

Ако сте жена и е възможно да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция (вижте точка „Контрацепция“ по-долу за подробности относно контрацепцията при жени). Това лекарство

може да увреди нероденото Ви бебе, тъй като може да спре образуването на нови кръвоносни съдове.

Ако кърмите, говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство. Това е така, защото не е известно дали лекарството преминава в кърмата.

ZALTRAP може да повлияе мъжкия и женския фертилитет. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако планирате да родите дете или да ставате баща.

Контрацепция

Жените, които могат да раждат деца, трябва да използват ефективна контрацепция:

- по време на лечението със ZALTRAP и
- в продължение на 3 месеца след последната доза на лечението.

Шофиране и работа с машини

Може да имате нежелани реакции, които засягат Вашето зрение, концентрация или способност за реагиране. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с машини.

ZALTRAP съдържа натрий

Това лекарство съдържа до 22 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се прилага ZALTRAP

ZALTRAP ще Ви бъде прилаган от лекар или медицинска сестра с опит в употребата на „химиотерапия“. ZALTRAP се прилага чрез вливане (инфузия) в една от вените („интравенозно“). ZALTRAP не трябва да се инжектира в окото, тъй като може да причини тежко увреждане.

Лекарството трябва да се разрежи преди приложение. С тази листовка се предоставя практическа информация за работа и приложение на ZALTRAP за лекарите, медицинските сестри и фармацевтите при използване на това лекарство.

В какво количество и колко често ще получавате лечение

- Вливането (инфузията) продължава около 1 час.
- Обикновено ще Ви се прилага инфузия веднъж на всеки 2 седмици.
- Препоръчителната доза е 4 mg на килограм телесно тегло. Вашият лекар ще определи точната доза за Вас.
- Вашият лекар ще реши колко често ще Ви се прилага лекарството и дали има нужда от промяна в дозата.

ZALTRAP ще се прилага в комбинация с други лекарства за химиотерапия, включително „5-флуороурацил“, „фолинова киселина“ и „иринотекан“. Вашият лекар ще определи подходящите дози за тези други лекарства за химиотерапия.

Лечението ще продължи толкова дълго, колкото Вашият лекар смята, че е от полза за Вас и нежеланите лекарствени реакции са приемливи.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са наблюдавани при приложение на ZALTRAP в комбинация с химиотерапия.

Сериозни нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар веднага, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно лечение:

- **Кървене: Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души) – това включва кървене от носа, но може да включва и тежък кръвоизлив в червата и други части на тялото, което може да доведе до смърт. Симптомите включват прекомерна умора, слабост и/или замаяност, или промени в цвета на изпражненията.
- **Болка в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или незаздравяващи язви в устата или на челюстта, отделяне на гной, скованост или усещане на тежест в челюстта, или разклащане на зъб: Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души) – Тези симптоми може да са признаци на увреждане на челюстната кост (остеонекроза). Информирайте незабавно Вашия лекар и стоматолог, ако получите такива симптоми, докато се лекувате със ZALTRAP или след спиране на лечението.
- **Пробив на червото** (наречен още „перфорация на стомашно-чревния тракт”): **Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души) - това е пробив на стомаха, хранопровода, тънкото или дебелото черво. Това може да доведе до смърт. Симптомите може да включват болка в стомаха, повръщане, повишена температура или втрисане.
- **Каналче между вътрешните органи и кожата или други тъкани** (наречено още „фистула”). **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души) - тези неестествени каналчета може да се образуват например между червата и кожата. Понякога, в зависимост от това къде се образуват, може да имате необичайно изтичане на това място. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- **Високо кръвно налягане** (наречено още „хипертония”): **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души) - то може да се развие или да се влоши. Ако кръвното налягане не се контролира, може да доведе до инсулт, проблеми със сърцето и бъбреците. Вашият лекар трябва да проверява кръвното Ви налягане по време на лечението.
- **Сърдечна недостатъчност: Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души) – Признаците може да включват задух в легнало положение или при физическо усилие, прекомерна умора или подуване на краката.
- **Запушване на артериите от кръвен съсирек** (наречено още „артериални тромбоемболични събития”): **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души) - това може да доведе до инсулт или инфаркт. Симптомите може да включват болка в гърдите или тежест в гърдите, внезапно усещане за изтръпване или слабост в лицето, ръцете или краката. Други симптоми включват объркване, проблеми със зрението, ходенето, координацията или равновесието, или проблеми с изричането на думи или заваляне на говора.
- **Запушване на вените от кръвен съсирек** (наречено още „венозни тромбоемболични събития”): **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души) - това може да включва кръвен съсирек в белите дробове или краката. Симптомите може да включват болка в гърдите, кашлица, задух, затруднено дишане или кашляне на кръв. Другите симптоми включват подуване на единия или двата крака, болка или чувствителност в единия или двата крака при изправено положение или ходене, затопляне на кожата на засегнатия крак, зачервяване или промяна в цвета на кожата на засегнатия крак или видимите вени.

- **Белтък в урината** (наречено още „протеинурия“): **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души) – това се наблюдава много често при изследванията. Може да е придружено с отоци по краката или цялото тяло и да бъде свързано с бъбречно заболяване.
- **Нисък брой на белите кръвни клетки** (наречено още „неутропения“): **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души) - това може да предизвика сериозни инфекции. Вашият лекар ще прави редовно изследвания на кръвта, за да проверява броя на белите Ви кръвни клетки по време на лечението. Той може също да предпише лекарство, наречено „G-CSF“ за да подпомогне предотвратяването на усложнения, ако броят на белите Ви кръвни клетки е много нисък. Симптомите на инфекция може да включват повишена температура, втрисане, кашлица, парене при уриниране или болки в мускулите. Трябва да измервате температурата си често по време на лечение с това лекарство.
- **Диария и дехидратация: Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души) за диария и **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души) за дехидратация - тежката диария и повръщане може да предизвикат загуба на твърде много телесни течности (наречено „дехидратация“) и соли (електролити) от организма. Симптомите може да включват замаяност, особено при изправяне от седнало положение. Може да се наложи да постъпите в болница за лечение. Вашият лекар ще Ви предпише лекарства за спиране или лечение на диарията и повръщането.
- **Алергични реакции: Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души) - те може да настъпят в рамките на няколко минути след инфузията. Симптомите на алергична реакция може да включват обрив или сърбеж, зачервяване на кожата, замаяност или загуба на съзнание, стягане в гърдите или гърлото или подуване на лицето. Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра веднага, ако имате някой от тези признаци по време на или скоро след инфузия на ZALTRAP.
- **Рани, които зарастват бавно или не зарастват: Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души) - това е, когато белег не зараства или не се затваря, или затворена рана се отвори отново. Вашият лекар ще спре това лекарство най-малко 4 седмици преди планирана операция и до пълното зарастване на оперативната рана.
- **Нежелана реакция, която засяга нервната система** (наречена „синдром на постериорна обратима енцефалопатия“ или PRES): **Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души) - симптомите може да включват главоболие, промени в зрението, объркване или припадъци със или без високо кръвно налягане.

Говорете с Вашия лекар веднага, ако забележите някоя от нежеланите реакции по-горе.

Другите нежелани реакции включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намаление на броя на белите кръвни клетки (левкопения)
- намаление на броя на определени клетки в кръвта, които помагат за съсирването ѝ (тромбоцитопения)
- намален апетит
- главоболие
- кървене от носа
- промяна на гласа, напр. дрезгавост на гласа
- затруднение при дишане
- болезнени ранички в устата
- болка в стомаха
- подуване и изтръпване на дланите и стъпалата, което се случва при химиотерапия (наречено „синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия“)
- чувство на умора или слабост
- загуба на телло

- бъбречни проблеми с повишаване на креатинина (показател за бъбречната функция)
- чернодробни проблеми с повишаване на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция на пикочните пътища
- възпаление в носа и горната част на гърлото
- болка в устата или гърлото
- хрема
- хемороиди, кървене или болка в ануса
- възпаление в устата
- зъбобол
- промени в цвета на кожата.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- повишен белтък в урината, повишаване на холестерола в кръвта и подуване поради натрупване на излишна течност (оток) (наречено още „нефротичен синдром“)
- кръвен съсирек в много малките кръвоносни съдове (наречен още „тромботична микроангиопатия“).

Неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ZALTRAP

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона, съответно след “Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Информация за съхранението и времето за използване на ZALTRAP, след като е разреден и е готов за употреба, е дадена в „Практическа информация за медицински специалисти за приготвяне и работа със ZALTRAP 25 mg / ml концентрат за инфузионен разтвор” в края на тази листовка.

Не използвайте ZALTRAP, ако забележите частици или промяна в цвета на лекарството във флакона или инфузионния сак.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ZALTRAP

- Активното вещество е афлиберсепт. Един ml концентрат съдържа 25 mg афлиберсепт. Един флакон от 4 ml концентрат съдържа 100 mg афлиберсепт. Един флакон от 8 ml концентрат съдържа 200 mg афлиберсепт.
- Другите съставки са: захароза, натриев хлорид, натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, полисорбат 20, натриев хидрогенфосфат хептахидрат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда ZALTRAP и какво съдържа опаковката

ZALTRAP е концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат). Концентратът е бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

- 4 ml концентрат в 5 ml флакон от прозрачно боросиликатно стъкло (тип I), запечатан със запушалка с отчупваща се капачка и вложен запечатващ диск с покритие. Опаковка с 1 флакон или 3 флакона.
- 8 ml концентрат в 10 ml флакон от прозрачно боросиликатно стъкло (тип I), запечатан със запушалка с отчупваща се капачка и вложен запечатващ диск с покритие. Опаковка с 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

ПРАКТИЧЕСКА ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И РАБОТА СЪС ZALTRAP 25 mg/ml КОНЦЕНТРАТ ЗА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР

Тази информация допълва точки 3 и 5 за потребителя.

Важно е да прочетете цялото съдържание на тази процедура преди приготвяне на инфузионния разтвор.

ZALTRAP е стерилен апиrogenен концентрат без консерванти, следователно инфузионният разтвор трябва да бъде приготвен от медицински специалист като се използват процедури за безопасна работа и асептична техника.

Необходимо е повишено внимание при работа със ZALTRAP, като се има предвид използването на предпазни устройства, лични предпазни средства (напр. ръкавици) и процедури за приготвяне.

Приготвяне на инфузионния разтвор

- Проверете визуално флакона със ZALTRAP преди употреба. Концентратът за инфузионен разтвор трябва да бъде бистър и без частици.
- Въз основа на необходимата доза за пациента, изтеглете необходимия обем ZALTRAP концентрат от флакона. За приготвяне на инфузионния разтвор може да е необходим повече от един флакон.
- Разрежете го до необходимия обем за приложение с 9 mg / ml (0,9 %) инфузионен разтвор на натриев хлорид или 5 % инфузионен разтвор на глюкоза. Концентрацията на крайния разтвор на ZALTRAP за интравенозна инфузия трябва да бъде в границите от 0,6 mg / ml до 8 mg / ml афлиберсепт.
- Трябва да се използват инфузионни сакове от PVC, съдържащ DEHP или инфузионни сакове от полиолефин.
- Преди приложение, разреженият разтвор трябва да се провери визуално за наличие на частици и промяна в цвета. Ако се наблюдава промяна в цвета или видими частици, приготвеният разтвор трябва да се изхвърли.
- ZALTRAP е флакон за еднократна употреба. Не въвеждайте повторно иглата във флакона след първоначалното пробиване. Неизползваният концентрат трябва да се изхвърли.

Срок на годност след разреждане в инфузионния сак

Химичната и физичната стабилност по време на употреба е доказана за 24 часа при 2°C до 8°C и за 8 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, инфузионният разтвор трябва да се използва веднага.

Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да бъдат повече от 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Начин на приложение

ZALTRAP трябва да се прилага само като интравенозна инфузия в продължение на 1 час. Поради хиперосмолалитета (1000 mOsmol / kg) на ZALTRAP концентрат, неразреденият ZALTRAP концентрат не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус. ZALTRAP не трябва да се прилага като интравитреална инжекция (вижте точка 2 на листовката).

Всеки флакон с концентрат за инфузионен разтвор е само за еднократна употреба (единична доза).

Разредените разтвори на ZALTRAP трябва да се прилагат с помощта на инфузионни комплекти, съдържащи филтър от полиетерсулфон с размер на порите 0,2 микрона.

Инфузионните комплекти трябва да бъдат изработени от един от следните материали:

- поливинилхлорид (PVC), съдържащ ди(2-етилхексил) фталат (DEHP)
- PVC, несъдържащ DEHP, съдържащ триоктилтримелитат (TOTM)
- полипропилен
- PVC с полиетиленово покритие
- полиуретан

Не трябва да се използват филтри от поливинилиденфлуорид (PVDF) или найлон.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.