

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZALTRAP 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 25 mg aflibertsepti*

Üks viaal 4 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 100 mg aflibertsepti

Üks viaal 8 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 200 mg aflibertsepti

*Aflibertsepti toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogiaga hiina hamstri munasarjadel (CHO) K-1 põhinevas imetajarakkude ekspressioonsüsteemis.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 4 ml viaal sisaldab 0,484 mmol naatriumi, mis on 11,118 mg naatriumi, ja üks 8 ml viaal sisaldab 0,967 mmol naatriumi, mis on 22,236 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Kontsentraat on selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ZALTRAP on näidustatud kombinatsioonis irinotekaani, 5-fluorouratsiili ja foliinhappega (FOLFIRI keemiaraviskeem) metastaatilise kolorektaalkartsinoomi (mKRK) raviks täiskasvanud patsientidel, kui kasvaja on resistentne oksaliplatiini sisaldava keemiaravi suhtes või progresseerub pärast seda.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

ZALTRAP'i peab manustama kasvajakasvatuste ravimite kasutamises kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

ZALTRAP'i soovituslik annus on 4 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul, millele järgneb FOLFIRI keemiaravi. Seda tuleb lugeda üheks ravitsükliks.

FOLFIRI keemiaraviskeem koosneb irinotekaanist annuses 180 mg/m² intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul ja foliinhapest (dl-ratseemiline) annuses 400 mg/m², manustatuna intravenoosse infusioonina 2 tunni jooksul samal, 1. päeval, kasutades Y-infusioonisüsteemi, millele järgneb 5-fluorouratsiil (5-FU) annuses 400 mg/m² intravenoosse boolusena ja seejärel 5-FU annuses 2400 mg/m² intravenoosse püsiinfusioonina 46 tunni jooksul.

Ravitsükli korratakse iga 2 nädala järel.

Ravi ZALTRAP'iga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni.

Annuse kohandamine

Ravi ZALTRAP'iga tuleb lõpetada järgmistel juhtudel (vt lõik 4.4):

- raske hemorraagia,

- seedetrakti perforatsioon,
- fistuli teke,
- vererõhuravimitega adekvaatselt ravimata hüpertensioon, hüpertensiivse kriisi või hüpertensiivse entsefalopaatia teke,
- südamepuudulikkus ja väljutusfraktsiooni langus,
- arteriaalse trombemboolia (ATE) juhud,
- 4. raskusastme venoosse trombemboolia juhud (k.a kopsuarteri trombemboolia),
- nefrootiline sündroom või trombootiline mikroangiopaatia (TMA),
- rasked ülitundlikkusreaktsioonid (k.a bronhospasm, düspnoe, angioödem ja anafülaksia; vt lõigud 4.3 ja 4.4),
- haavade halb paranemine, mis nõuab arstlikku tähelepanu,
- posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES, nimetatakse ka pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia sündroom, RPLS).

Ravi ZALTRAP'iga tuleb ajutiselt katkestada vähemalt 4 nädalat enne plaanilist kirurgiat (vt lõik 4.4).

ZALTRAP/FOLFIRI ravi edasilükkamine või annuse kohandamine	
Neutropeenia või trombotsütopeenia (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	ZALTRAP/FOLFIRI manustamist tuleb edasi lükata, kuni neutrofiilide arv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv on $\geq 75 \times 10^9/l$.
Febriilne neutropeenia või neutropeeniline sepsis	Irinotekaani annust tuleb vähendada 15%...20% võrra järgnevates tsüklites. Kordumisel tuleb 5-FU boolus- ja infusiooniannuseid täiendavalt vähendada 20% võrra järgnevates tsüklites. Kordumisel, pärast irinotekaani ja 5-FU annuste vähendamist, võib kaaluda ZALTRAP'i annuse vähendamist tasemele 2 mg/kg. Võib kaaluda granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori (G-CSF) kasutamist.
Kerged või mõõdukad ülitundlikkusreaktsioonid ZALTRAP'ile (k.a õhetus, lööve, nõgestõbi ja sügelus; vt lõik 4.4)	Infusioon tuleb ajutiselt peatada kuni kerge reaktsiooni taandumiseni. Kliinilise näidustuse korral võib manustada kortikosteroide ja/või antihistamiinikume. Järgnevates tsüklites võib kaaluda premedikatsiooni kortikosteroidide ja/või antihistamiinikumidega.
Rasked ülitundlikkusreaktsioonid (k.a bronhospasm, düspnoe, angioödem ja anafülaksia; vt lõigud 4.3 ja 4.4)	ZALTRAP/FOLFIRI raviskeem tuleb lõpetada ja rakendada asjakohast ravi.
ZALTRAP'i ravi edasilükkamine ja annuse kohandamine	
Hüpertensioon (vt lõik 4.4)	Ravi ZALTRAP'iga tuleb ajutiselt katkestada, kuni hüpertensioon on raviga kontrolli alla saadud. Meditsiiniliselt märkimisväärse või raske hüpertensiooni kordumisel vaatamata optimaalsele ravile, tuleb ravi ZALTRAP'iga katkestada kuni hüpertensiooni kontrolli alla saamiseni ning vähendada annust tasemele 2 mg/kg järgnevates tsüklites.
Proteinuuria (vt lõik 4.4)	Ravi ZALTRAP'iga tuleb katkestada, kui proteinuuria on ≥ 2 grammi 24 tunni kohta ja taasalustada, kui proteinuuria on < 2 grammi 24 tunni kohta. Kordumisel tuleb ravi katkestada kuni proteinuuria on < 2 grammi 24 tunni kohta ning vähendada seejärel annust

	tasemele 2 mg/kg.
FOLFIRI annuste kohandamine, kombinatsioonravis ZALTRAP'iga	
Raske stomatiit ja palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom.	5-FU boolusannust tuleb vähendada ja infusiooniannust tuleb vähendada 20% võrra.
Raske kõhulahtisus	<p>Irinotekaani annust tuleb vähendada 15%...20% võrra.</p> <p>Kui raske kõhulahtisus kordub, tuleb 5-FU boolus- ja infusiooniannuseid samuti vähendada 20% võrra.</p> <p>Kui raske kõhulahtisus püsib pärast mõlema annuse vähendamist, tuleb FOLFIRI lõpetada.</p> <p>Vajadusel võib raviks kasutada kõhulahtisuse ravimeid ja rehüdreerimist.</p>

Irinotekaani, 5-FU ja foliinhappe muude toksiliste toimete kohta lugege vastavaid kinnitatud ravimiomaduste kokkuvõtteid.

Patsientide erirühmad

Eakad

Olulise tähtsusega mKRC uuringus oli 28,2% patsientidest ≥ 65 -aastased ja 5,4% patsientidest ≥ 75 -aastased. Eakatel ei ole vaja ZALTRAP'i annust kohandada.

Maksakahjustus

Formaalseid uuringuid ZALTRAP'iga maksakahjustusega patsientidel ei ole tehtud (vt lõik 5.2). Kliinilised andmed viitavad, et kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja aflibertsepti annust kohandada. Aflibertsepti manustamise kohta raske maksakahjustusega patsientidele andmed puuduvad.

Neerukahjustus

Formaalseid uuringuid ZALTRAP'iga neerukahjustusega patsientidel ei ole tehtud (vt lõik 5.2). Kliinilised andmed viitavad, et kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja aflibertsepti algannust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientide kohta on väga vähe andmeid, mistõttu nende patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

Lapsed

Puudub ZALTRAP'i asjakohane kasutus lastel metastaatilise kolorektaalkartsinoomi näidustusel.

Manustamisviis

ZALTRAP'it peab manustama intravenoosse infusioonina ühe tunni jooksul. ZALTRAP'i kontsentrati ei tohi manustada intravenoosse süsti või boolusena, sest kontsentrati on hüperosmolaalne (1000 mOsm/kg). ZALTRAP'it ei tohi manustada intravitreaalse süstina (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Iga infusioonilahuse kontsentradi vial on ühekordseks kasutamiseks (ühe annusena).

Erihoiatused enne ravimi käsitlemist ja manustamist

Ravimpreparaadi lahjendamise ja manustamiseks vajaliku infusioonikomplekti juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus aflibertsepti või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetete suhtes.

Silmasisene/intravitreaalne manustamine ZALTRAP'i hüperosmootsete omaduste tõttu (vt lõik 4.4).

FOLFIRI keemiaraviskeemi vastunäidustusi lugege vastavate ravimite (irinotekaan, 5-FU ja foliinhape) kinnitatud ravimiomaduste kokkuvõtetest.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hemorraagia

Aflibertseptiga ravitud patsientidel on teatatud hemorraagiariski suurenemisest, k.a rasked ja mõnikord surmaga lõppenud hemorraagiajuhud (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida seedetrakti veritsuse ning muude raskete veritsuste nähtude ja sümptomite suhtes. Aflibertsepti ei tohi manustada raske hemorraagiaga patsientidele (vt lõik 4.2).

ZALTRAP/FOLFIRI skeemiga ravitud patsientidel on teatatud trombotsütopeeniast. Ravielselt, enne igat aflibertsepti manustamist ja kliinilise vajaduse korral on soovitatav kontrollida vererakkude arvu (täielik diferentsiaalloodus), k.a trombotsüütide arv. ZALTRAP/FOLFIRI manustamist tuleb edasi lükata kuni trombotsüütide arv on $\geq 75 \times 10^9/l$ (vt lõik 4.2).

Seedetrakti perforatsioon

Aflibertseptiga ravitud patsientidel on teatatud seedetrakti perforatsioonist, k.a surmaga lõppenud seedetrakti perforatsioon (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida seedetrakti perforatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Kui patsiendil tekib seedetrakti perforatsioon tuleb, ravi aflibertseptiga lõpetada (vt lõik 4.2).

Fistuli teke

Aflibertseptiga ravitud patsientidel on teatatud fistuli tekkest seedetraktis ja väljaspool seedetrakti (vt lõik 4.8).

Kui patsiendil tekib fistul, tuleb ravi aflibertseptiga lõpetada (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon

ZALTRAP/FOLFIRI skeemiga ravitud patsientidel on täheldatud 3...4. raskusastme hüpertensiooni riski tõusu (k.a hüpertensioon ja üks hüpertooniatõve juht; vt lõik 4.8).

Eelnev hüpertensioon peab olema adekvaatselt ravitud enne ravi alustamist aflibertseptiga. Kui hüpertensioon ei allu adekvaatselt ravile, ei tohi ravi aflibertseptiga alustada. Soovitatav on mõõta vererõhku iga kahe nädala järel, k.a enne igat manustamist või kliinilise näidustuse korral ravi ajal aflibertseptiga. Kui ravi ajal aflibertseptiga tekib hüpertensioon, tuleb vererõhku asjakohaselt ravida ning mõõta vererõhku regulaarselt. Meditsiiniliselt märkimisväärse või raske hüpertensiooni taastekkimisel vaatamata optimaalsele ravile, tuleb ravi aflibertseptiga katkestada, kuni vererõhk on raviga kontrolli alla saadud ning järgnevates ravitsüklites tuleb aflibertsepti annust vähendada tasemele 2 mg/kg. Kui asjakohase antihüpertensiivse raviga või aflibertsepti annuse vähendamisega ei saada vererõhku kontrolli alla, tekib hüpertensiivne kriis või hüpertensiivne entsefalopaatia, tuleb ravi aflibertseptiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon võib põhjustada kaasuva südame-veresoonkonna haiguse ägenemist. Ravides ZALTRAP'iga patsiente, kellel on varasem kliiniliselt oluline südame-veresoonkonna haigus, nt südame isheemiatõbi või südame paispuudulikkus, peab olema ettevaatlik. Patsiente, kellel on III või IV klassi südame paispuudulikkus NYHA klassifikatsiooni alusel, ei tohi ZALTRAP'iga ravida.

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne ZALTRAP'i kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Südamepuudulikkus ja väljutusfraktsiooni langus

ZALTRAP'iga ravitud patsientidel on teatatud südamepuudulikkusest ja väljutusfraktsiooni langusest. ZALTRAP'iga ravitavatel patsientidel peab kaaluma südame vasaku vatsakese talitluse hindamist ravieelselt ja perioodiliselt ravi ajal. Patsiente peab jälgima südamepuudulikkuse ja väljutusfraktsiooni languse nähtude ja sümptomite suhtes. Kui patsiendil tekib südamepuudulikkus ja väljutusfraktsiooni langus, tuleb ravi ZALTRAP'iga lõpetada.

Tromboosi- ja embooliajuhud

Arteriaalse trombemboolia juhud (ATE)

Aflibertseptiga ravitud patsientidel on täheldatud ATE juhte (k.a transitoorne ajuisheemia, tserebrovaskulaarsed haigusjuhud, stenokardia, intrakardiaalne tromb, müokardiinfarkt, arteriaalne emboolia ja isheemiline koliit; vt lõik 4.8).

Kui patsiendil tekib ATE, tuleb ravi aflibertseptiga lõpetada (vt lõik 4.2).

Venoosse trombemboolia juhud (VTE)

Aflibertseptiga ravitud patsientidel on teatatud VTE juhtudest, k.a süvaveenitromboos (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (harva surmaga lõppenud), (vt lõik 4.8).

Kui patsiendil tekib eluohtlik (4. raskusastme) trombemboolia (k.a kopsuarteri trombemboolia), tuleb ravi ZALTRAP'iga lõpetada (vt lõik 4.2). 3. raskusastme SVT-ga patsiendid peavad saama antikoagulantravi vastavalt kliinilisele näidustusele ning jätkama ravi aflibertseptiga. Kordumisel, vaatamata antikoagulantravile, tuleb ravi aflibertseptiga lõpetada. 3. või madalama raskusastme trombembooliaga patsiente peab hoolikalt jälgima.

Proteinuuria

Aflibertseptiga ravitud patsientidel on täheldatud rasket proteinuuriat, nefrootilist sündroomi ja trombootilist mikroangiopaatiat (TMA), (vt lõik 4.8).

Proteinuuria teket või süvenemist peab kontrollima iga kord enne aflibertsepti manustamist testribaga mõõtes ja (või) uriini valgu/kreatiniini suhte (UPCR, *urine proteiin/creatinine ratio*) alusel. Patsientidel, kelle uriini testribaanalüüsis on valk $\geq 2+$ või uriini valgu/kreatiniini suhe on >1 või valgu/kreatiniini suhe (PCR, *protein/creatinine ratio*) on >100 mg/mmol, tuleb koguda ööpäevane uriin.

Kui proteinuuria on ≥ 2 g/24 h, tuleb ravi aflibertseptiga katkestada ning taas alustada, kui proteinuuria on <2 g/24 h. Taastekkel tuleb manustamine katkestada kuni proteinuuria on <2 g/24 h ning vähendada siis annust tasemele 2 g/kg. Kui patsiendil tekib nefrootiline sündroom või TMA, tuleb ravi aflibertseptiga lõpetada (vt lõik 4.2).

Neutropeenia ja neutropeenilised tüsistused

ZALTRAP/FOLFIRI skeemiga ravitud patsientidel on täheldatud neutropeeniliste tüsistuste (febriilse neutropeenia ja neutropeenilise infektsiooni) kõrgemat tekkesagedust (vt lõik 4.8).

Ravieelselt ja iga kord enne aflibertsepti manustamist on soovitatav kontrollida vererakkude arvu koos diferentsiaalloodusega. ZALTRAP/FOLFIRI manustamist tuleb edasi lükata kuni neutrofiilide arv on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel on suurem oht neutropeeniliste tüsistuste tekkeks, võib ≥ 3 . raskusastme neutropeenia esmakordsel tekkimisel kaaluda ravi G-CSF-iga koos edasise sekundaarse profülaktikaga.

Kõhulahtisus ja dehüdratsioon

ZALTRAP/FOLFIRI skeemiga ravitud patsientidel on täheldatud raske kõhulahtisuse kõrgemat esinemissagedust (vt lõik 4.8).

Peab kohandama FOLFIRI ravimite annuseid, manustama kõhulahtisusevastaseid ravimeid ja asendama vedelikukao vastavalt vajadusele.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Olulise tähtsusega mKRRK uuringus patsientidega teatati rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest ZALTRAP/FOLFIRI skeemiga ravitud patsientidel (vt lõik 4.8).

Raske ülitundlikkusreaktsiooni (k.a bronhospasm, düspnoe, angioödem ja anafülaksia) korral tuleb ravi aflibertseptiga lõpetada ja rakendada asjakohast ravi (vt lõik 4.2).

Kerge või mõõduka ülitundlikkusreaktsiooni (k.a õhetus, lööve, nõgestõbi ja sügelus) korral ZALTRAP'ile tuleb ravi aflibertseptiga ajutiselt katkestada kuni reaktsiooni taandumiseni. Kliinilisel näidustusel võib alustada ravi kortikosteroidide ja/või antihistamiinikumidega. Järnevat ravitsüklites võib kaaluda premedikatsiooni kortikosteroidide ja/või antihistamiinikumidega (vt lõik 4.2). Eelnevate ülitundlikkusreaktsioonidega patsientide edasisel ravil peab olema ettevaatlik, sest mõnedel patsientidel on täheldatud ülitundlikkusreaktsioonide kordumist vaatamata premedikatsioonile, k.a kortikosteroidid.

Haavade halb paranemine

Loomudelites kahjustas aflibertsept haavade paranemist (vt lõik 5.3).

Teatatud on võimalikust haavade halvast paranemisest (dehistsents, anastomoosi leke) aflibertsepti mõjul (vt lõik 4.8).

Aflibertsepti manustamine tuleb peatada vähemalt 4 nädalat enne plaanilist kirurgiat.

Ravi aflibertseptiga ei ole soovitatav alustada vähemalt 4 nädala jooksul pärast suuremat kirurgilist operatsiooni ja mitte enne kui operatsioonihaav on täielikult paranenud. Väiksemate kirurgiliste toimingute korral, nt tsentraalse veenikanüüli paigaldus, biopsia ja hamba eemaldamine, võib ravi aflibertseptiga alustada või taasalustada, kui haav on täielikult paranenud. Patsientidel, kelle halvasti paranev haav nõuab arstlikku vahelesegamist, tuleb ravi aflibertseptiga lõpetada (vt lõik 4.2).

Lõualuu osteonekroos

Zaltrap'iga ravitud kasvajaga patsientidel on teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest. Mõned patsiendid olid saanud või said kaasuvat ravi bisfosfonaatidega, mille teadaolev risk on lõualuu osteonekroos. Zaltrap'i ja intravenoosselt manustatavate bisfosfonaatide samaaegsel või järjestikusel manustamisel peab olema ettevaatlik.

Invasiivsed hambaravi protseduurid on samuti teadaolev ohutegur. Enne ravi alustamist Zaltrap'iga peab kaaluma hammaste arstlikku kontrolli või preventiivset hambaravi. Intravenoosselt manustatavate bisfosfonaatidega ravitavatel või eelnevalt ravitud patsientidel peab võimalusel vältima invasiivseid hambaravi protseduure (vt lõik 4.8).

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES)

Olulise tähtsusega III faasi uuringus ei teatatud PRES-ist mKRRK-ga patsientidel. Teistes uuringutes teatati PRES-ist patsientidel, kes said monoterapiat aflibertseptiga või kombinatsioonis muulaadse keemiaraviga (vt lõik 4.8).

PRES võib avalduda vaimse seisundi häiretena, krampide, iivelduse, oksendamise, peavalu või nägemishäiretena. PRES diagnoosi kinnitab magnetresonantsuuring (MRI).

Kui patsiendil tekib PRES, tuleb ravi aflibertseptiga lõpetada (vt lõik 4.2).

Eakad

Eakatel patsientidel vanuses ≥ 65 aastat oli suurem oht kõhulahtisuse, pööratustunde, asteenia, kaalulanguse ja dehüdratsiooni tekkeks. Soovitatav on hoolikas jälgimine, et kiiresti avastada ja ravida kõhulahtisuse ja dehüdratsiooni nähte ja sümptomeid ning minimeerida võimalikku ohtu (vt lõik 4.8).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientide ravi kohta aflibertseptiga on väga vähe andmeid. Aflibertsepti annust ei pea kohandama (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2)

Sooritusvõime ja kaasuvad haigused

Halva ravitulemuse tõenäosus on suurem patsientidel, kelle sooritusvõime on ≥ 2 ECOG määratluse alusel või kellel on olulisi kaasuvaid haigusi, ning neid peab hoolikalt jälgima kliinilise seisundi halvenemise suhtes.

Intravitreaalne manustamine mitteametlikul näidustusel

ZALTRAP on hüperosmootne lahus, mis ei sobi silmasiseseks manustamiseks. ZALTRAP'i ei tohi manustada intravitreaalse süstena (vt lõik 4.3).

ZALTRAP sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab kuni 22 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 1,1% WHO soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ja uuringutevahelises võrdluses ei ilmnenud ühtki ravimitevahelist farmakokineetilist koostoimet aflibertsepti ja FOLFIRI skeemi ravimite vahel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/meeste ja naiste kontratseptsioon

Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada rasedusest hoidumist ravi ajal ZALTRAP'iga ning neid tuleb teavitada võimalikust ohust lootele. Rasestumisvõimelised naised ja fertiilsed mehed peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast viimase annuse manustamist.

Rasedus

Aflibertsepti kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Angiogenees on loote arengus kriitilise tähtsusega, mistõttu angiogeneesi pidurdumine ZALTRAP'i mõjul võib kahjustada rasedust. ZALTRAP'i võib kasutada ainult siis, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski raseduse ajal. Ravi ajal ZALTRAP'iga rasedunud patsienti peab teavitama võimalikust ohust lootel.

Imetamine

ZALTRAP'i mõju rinnapiima tekkele, selle eritumist rinnapiimaga või mõju imetatavale lapsele ei ole uuritud.

Ei ole teada, kas aflibertsept eritub rinnapiima. Ohtu rinnapiimaga toidetavatele lastele ei saa välistada. Peab otsustama, kas lõpetada rinnapiimaga toitmine või lõpetada/mitte alustada ravi ZALTRAP'iga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Loomkatsete põhjal ahvidega on meeste ja naiste fertiilsuse langus ravi ajal aflibertseptiga tõenäoline (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ZALTRAP'il ei ole toimet või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui patsientidel tekivad sümptomid, mis mõjutavad nende nägemist, kontsentreerumis- või reaktsioonivõimet, peab neile soovitama mitte juhtida autot või käsitseda masinaid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

ZALTRAP'i ohutust kombinatsioonis FOLFIRI-ga hinnati 1216 varem ravitud metastaatilise kolorektaalkartsinoomiga patsiendil III faasi uuringus, milles 611 patsienti raviti ZALTRAP'iga annuses 4 mg/kg iga kahe nädala järel (üks tsükkel) ja 605 patsienti said platseebo koos FOLFIRI keemiaraviga. Ravi kestuse mediaan ZALTRAP/FOLFIRI skeemiga ravitud patsientidel oli 9 tsüklit. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (kõik raskusastmed, esinemissagedus $\geq 20\%$), millest teatati vähemalt 2% rohkem ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi korral kui platseebo/FOLFIRI raviskeemi korral, olid (esinemissageduse vähenemise järjekorras) leukopeenia, diarröa, neutropeenia, proteinuuria, aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse tõus, stomatiit, väsimus, trombotsütopeenia,alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus, hüpertensioon, kehakaalu langus, söögiisu vähenemine, ninaverejooks, kõhuvalu, düsfoonia, kreatiniini tõus vereseerumis ja peavalu (vt Tabel 1).

Kõige sagedasemad 3...4. raskusastme reaktsioonid (esinemissagedus $\geq 5\%$), millest teatati ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi korral vähemalt 2% rohkem kui platseebo/FOLFIRI raviskeemi korral, olid (esinemissageduse vähenemise järjekorras) neutropeenia, diarröa, hüpertensioon, leukopeenia, stomatiit, väsimus, proteinuuria ja asteenia (vt Tabel 1).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis viisid ZALTRAP/FOLFIRI ravi lõpetamiseni $\geq 1\%$ patsientidest, olid vaskulaarsed häired (3,8%), k.a hüpertensioon (2,3%), infektsioonid (3,4%), asteenia/väsimus (1,6%, 2,1%), diarröa (2,3%), dehüdratsioon (1%), stomatiit (1,1%), neutropeenia (1,1%), proteinuuria (1,5%) ja kopsuarteri trombemboolia (1,1%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed ja laboratoorsete näitajate kõrvalekalded ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemiga patsientidel, võrreldes platseebo/FOLFIRI ravi saanud patsientidega, vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele ja sageduskategooriatele. Tabelis 1 olevad kõrvaltoimed on määratletud mistahes kliinilise kõrvaltoime või laboratoorse näitaja kõrvalekaldena, mille (kõikide raskusastmete) esinemissagedus mKRK uuringu aflibertsepti ravirühmas oli $\geq 2\%$ kõrgem kui platseeborühmas, k.a need, mis nimetatud lävendväärtust ei ületanud, kuid vastasid anti-VEGF klassile ning ilmnesid mistahes aflibertsepti uuringus. Kõrvaltoimete intensiivsus on määratletud vastavalt NCI CTC versioonile 3.0 (≥ 3 . raskusaste lühendina ≥ 3 G). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused hõlmavad kõiki raskusastmeid ja on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed, millest teatati ZALTRAP/FOLFIRI ravi saanud patsientidel mKRK uuringus

Organsüsteemi klass Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime	
	Kõik raskusastmed	≥ 3 . raskusastmega
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Väga sage	Infektsioon (1)	Infektsioon (1)
Sage	Neutropeeniline infektsioon/sepsis (1) Kusetee infektsioon Nasofarüngiit	Neutropeeniline infektsioon/sepsis (1)
Aeg-ajalt		Kusetee infektsioon

Organsüsteemi klass Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime	
	Kõik raskusastmed	≥3. raskusastmega
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	Leukopeenia (2) Neutropeenia (1),(2) Trombotsütopeenia (2)	Leukopeenia (2) Neutropeenia (2)
Sage	Febriilne neutropeenia	Febriilne neutropeenia Trombotsütopeenia (2)
Immuunsüsteemi häired		
Sage	Ülitundlikkus (1)	
Aeg-ajalt		Ülitundlikkus (1)
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	Söögiisu langus Kehakaalu langus	
Sage	Dehüdratsioon (1)	Dehüdratsioon (1) Söögiisu langus Kehakaalu langus
Südame häired		
Aeg-ajalt	Südamepuudulikkus	
Harv	Väljutusfraktsiooni langus	
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	Peavalu	
Sage		Peavalu
Aeg-ajalt	PRES (1),(4)	PRES (1),(4)
Vaskulaarsed häired		
Väga sage	Hüpertensioon (1) Hemorraagia (1)	Hüpertensioon
Sage	Arteriaalne trombemboolia (1) Venoosne trombemboolia (1)	Arteriaalne trombemboolia (1) Venoosne trombemboolia (1) Hemorraagia (1)
Teadmata	Aneurüsmid ja arteridissektsioonid	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	Düspnoe Epistaksis Düsfoonia	
Sage	Orofarüngeaalne valu Rinorröa	
Aeg-ajalt		Düspnoe Epistaksis Düsfoonia Orofarüngeaalne valu
Seedetrakti häired		
Väga sage	Diarröa (1) Stomatiit Kõhuvalu Valu ülakõhus	Diarröa (1) Stomatiit
Sage	Pärasoole verejooks Fistul (1) Aftoosne stomatiit Hemorroidid Proktalgia Hambavalu	Kõhuvalu Valu ülakõhus

Organsüsteemi klass Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime	
	Kõik raskusastmed	≥3. raskusastmega
Aeg-ajalt	Seedetrakti perforatsioon (1)	Seedetrakti perforatsioon (1) Pärasoole verejooks Fistul (1) Aftoosne stomatiit Proktalgia
Maksa ja sapiteede häired		
Väga sage	ASAT tõus (2) ALAT tõus (2)	
Sage		ASAT tõus (2) ALAT tõus (2)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	Palmaarplantaarse erütrodüsesteesia sündroom	
Sage	Naha hüperpigmentatsioon	Palmaarplantaarse erütrodüsesteesia sündroom
Aeg-ajalt	Haavade halb paranemine (1)	Haavade halb paranemine (1)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Aeg-ajalt	Lõualuu osteonekroos	
Neerude ja kuseteede häired		
Väga sage	Proteinuuria (1),(3) Kreatiniini tõus vereseerumis	
Sage		Proteinuuria (1),(3)
Aeg-ajalt	Nefrootiline sündroom (1) Trombootiline mikroangiopaatia (1)	Nefrootiline sündroom (1) Trombootiline mikroangiopaatia (1)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	Asteeniline seisund	Asteeniline seisund
Märkus: kõrvaltoimed on teatatud vastavalt MedDRA versioonile MEDDRA13.1 ja raskusastmed vastavalt NCI CTC versioonile 3.0 (1) Vt "Valitud kõrvaltoimete kirjeldused" selles lõigus (2) Põhinevad laboratoorsetel näitajatel (protsent patsientidest, kellel hinnati laboratoorseid näitajaid) (3) Kogutud kliinilised ja laboratoorsed andmed (4) Ei täheldatud mCRC uuringus; PRES-i täheldati teistes uuringutes, kus patsiendid said aflibertsepti monoterapiana ja kombinatsioonis teiste keemiaravi skeemidega, mitte FOLFIRI-ga		

Olulise tähtsusega mKRRK uuringus tekkisid aneemia, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, alopeetsia, alkaalse fosfataasi tõus ja hüperbilirubineemia $\geq 20\%$ patsientidest. Neid oli uuringurühmades samavõrra ning rühmadevaheline erinevus ei ületanud suurema tekkesageduse piirväärtust $\geq 2\%$ ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi jaoks.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hemorraagia

ZALTRAP'iga ravitud patsientidel on kõrgem risk hemorraagia tekkeks, k.a rasked ja mõnikord surmaga lõppevad hemorraagiajuhud. Olulise tähtsusega uuringus mKRRK patsientidega teatati veritsus-/hemorraagiaepisoodidest (kõik raskusastmed) 37,8% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 19,0% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. Kõige sagedasem veritsuse vorm oli kerge ninaverejooks (1...2. raskusaste), mis tekkis 27,7% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. 3...4. raskusastme hemorraagiast, k.a seedetrakti verejooks, hematuuria ja protseduurijärgne hemorraagia, teatati 2,9% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 1,7% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. Teistes uuringutes on ZALTRAP'iga ravitud patsientidel tekkinud raske intrakraniaalne hemorraagia ja kopsuhemorraagia/hemoptüüs, sh surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.4).

Seedetrakti perforatsioon

ZALTRAP'iga ravitud patsientidel on teatatud seedetrakti perforatsioonist, k.a surmaga lõppenud seedetrakti perforatsioon. Olulise tähtsusega uuringus mKRRK patsientidega teatati seedetrakti perforatsioonist (kõik raskusastmed) 3 patsiendil 611-st (0,5%), keda raviti ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemiga ja 3 patsiendil 605-st (0,5%), keda raviti platseebo/FOLFIRI raviskeemiga. Kõigil 3 patsiendil (0,5%), keda raviti ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemiga ja 2 patsiendil, keda raviti platseebo/FOLFIRI raviskeemiga, tekkis 3...4. raskusastme seedetrakti perforatsioon. Kõikide platseebokontrolliga III faasi kliiniliste uuringute (kolorektaal-, pankrease- ja kopsuvähi populatsioonid) kohta oli seedetrakti perforatsiooni (kõik raskusastmed) tekkesagedus ZALTRAP'iga ravitud patsientidel 0,8% ja platseebot saanud patsientidel 0,3%. 3...4. raskusastme seedetrakti perforatsioon tekkis 0,8% ZALTRAP'iga ravitud patsientidest ja 0,2% platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Fistuli teke

ZALTRAP'iga ravitud patsientidel on täheldatud fistuli teket nii seedetraktis kui ka teistes paikmetes. Olulise tähtsusega uuringus mKRRK patsientidega teatati fistuli (anaalne, enterovesikaalne, enterokutaanne, kolovaginaalne, intestinaalne piirkond) tekkest 9 patsiendil 611-st (1,5%), keda raviti ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemiga ja 3 patsiendil 605-st (0,5%), keda raviti platseebo/FOLFIRI raviskeemiga. 3. raskusastme seedetrakti fistuli teket täheldati kahel ZALTRAP'iga (0,3%) ravitud patsiendil ja 1 platseebot saanud patsiendil (0,2%). Platseebokontrolliga III faasi kliinilistes uuringutes (kolorektaal-, pankrease- ja kopsuvähi populatsioonid) oli fistuli (kõik raskusastmed) tekkesagedus ZALTRAP'iga ravitud patsientidel 1,1% ja platseebot saanud patsientidel 0,2%. 3...4. raskusastme fistul tekkis 0,2% ZALTRAP'iga ravitud patsientidest ja 0,1% platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Hüpertensioon

Olulise tähtsusega uuringus mKRRK patsientidega teatati hüpertensioonist (kõik raskusastmed) 41,2% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 10,7% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. ZALTRAP/FOLFIRI skeemiga ravitud patsientidel on täheldatud 3...4. raskusastme hüpertensiooni (sh hüpertensioon ja üks essentsiaalse hüpertensiooni juht) suurenenud riski. 3. raskusastme hüpertensiooni (vajab olemasoleva antihüpertensiivse ravi kohandamist või ravi enam kui ühe ravimiga) täheldati 1,5% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 19,1% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. 4. raskusastme hüpertensiooni (hüpertensiivne kriis) täheldati ühel ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsiendil (0,2%). 54% 3...4. raskusastme hüpertensiooni juhtudest ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidel algas esimese kahe ravitsükli ajal (vt lõik 4.4).

Tromboosi ja emboolia juhud

Arteriaalse trombemboolia juhud

Olulise tähtsusega uuringus mKRRK patsientidega täheldati arteriaalse trombemboolia juhte (k.a transitoorne ajuisheemia, tserebrovaskulaarne haigusjuht, stenokardia, intrakardiaalne tromb, müokardiinfarkt, arteri emboolia ja isheemiline koliit) 2,6% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 1,5% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. 3...4. raskusastme juhud tekkisid 11 patsiendil, keda raviti ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemiga (1,8%) ja 3 patsiendil, keda raviti platseebo/FOLFIRI skeemiga (0,5%). Platseebokontrolliga, III faasi kliinilistes uuringutes (kolorektaal-, pankrease- ja kopsuvähi populatsioonid) oli arteriaalse trombemboolia juhtude (kõik raskusastmed) tekkesagedus ZALTRAP'iga ravitud patsientidel 2,3% ja platseebot saanud patsientidel 1,7%. 3...4. raskusastme arteriaalse trombemboolia juhud tekkisid 1,7% ZALTRAP'iga ravitud patsientidest ja 1,0% platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Venoosse trombemboolia juhud

Venoosse trombemboolia juhtude hulka kuuluvad süvaveeni tromboos ja kopsuarteri trombemboolia. Olulise tähtsusega uuringus mKRRK patsientidega tekkisid mistahes raskusastme venoosse trombemboolia juhud 9,3% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 7,3% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. 3...4. raskusastme venoosse trombemboolia juhud tekkisid 7,9% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 6,3% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest.

Kopsuarteri trombemboolia tekkis 4,6% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 3,5% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest.

Kolmes platseebokontrolliga, III faasi kliinilises uuringus (kolorektaal-, pankrease- ja kopsuvähi populatsioonid) oli venoosse trombemboolia (kõik raskusastmed) tekkesagedus ZALTRAP'iga ravitud patsientidel 7,1% ja platseebot saanud patsientidel 7,1%.

Proteinuuria

Olulise tähtsusega uuringus mKRRK patsientidega teatati proteinuuriast (kliiniliste ja laboratoorsete andmete põhjal) 62,2% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 40,7% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. 3...4. raskusastme proteinuuriat tekkis 7,9% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 1,2% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. Nefrootiline sündroom tekkis 2 ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsiendil (0,5%) ja ei ühelgi platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsiendil. Ühel ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsiendil, kellel oli proteinuuria ja hüpertensioon, diagnoositi trombootiline mikroangiopaatia. Kolmes platseebokontrolliga, III faasi kliinilises uuringus (kolorektaal-, pankrease- ja kopsuvähi populatsioonid) oli nefrootilise sündroomi tekkesagedus ZALTRAP'iga ravitud patsientidel 0,5% ja platseebot saanud patsientidel 0,1% (vt lõik 4.4).

Neutropeenia ja neutropeenilised tüsistused

Olulise tähtsusega uuringus mKRRK patsientidega teatati neutropeeniast (kõik raskusastmed) 67,8% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 56,3% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. 3...4. raskusastme neutropeeniat täheldati 36,7% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 29,5% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. Kõige sagedasem 3...4. raskusastme neutropeeniline tüsistus oli febrilise neutropeenia teke 4,3% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 1,7% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. 3...4. raskusastme neutropeeniline infektsioon/sepsis tekkis 1,5% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 1,2% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest (vt lõik 4.4).

Infektsioonid

Infektsioonid, k.a. kuseteede infektsioonid, nasofarüüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, pneumoonia, kateetri infektsioon ja hambainfektsioon, tekkisid sagedamini ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidel (kõik raskusastmed: 46,2%; 3...4. raskusaste: 12,3%) kui platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidel (kõik raskusastmed: 32,7%; 3...4. raskusaste: 6,9%).

Diarröa ja dehüdratsioon

Olulise tähtsusega uuringus mKRRK patsientidega täheldati diarröad (kõik raskusastmed) 69,2% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 56,5% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. Dehüdratsiooni (kõik raskusastmed) täheldati 9,0% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 3,0% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. 3...4. raskusastme diarröad täheldati 19,3% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 7,8% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest. 3...4. raskusastme dehüdratsioonist teatati 4,3% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 1,3% platseebo/FOLFIRI raviskeemid patsientidest (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Olulise tähtsusega uuringus mKRRK patsientidega täheldati raskekujulisi ülitundlikkusreaktsioone (kõik raskusastmed) 0,3% ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidest ja 0,5% platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidest (vt lõik 4.4).

Haavade halb paranemine

Ravi ZALTRAP'iga võib olla seotud haavade halva paranemisega (haava dehistsents, anastomoosi leke). Olulise tähtsusega uuringus mKRRK patsientidega teatati haavade halvast paranemisest 3 patsiendil, keda raviti ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemiga (0,5%) ja 5 patsiendil (0,8%), keda raviti platseebo/FOLFIRI raviskeemiga (0,8%). 3. raskusastme tüsistunud haavaparanemist täheldati 2 patsiendil, keda raviti ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemiga (0,3%) ja ei täheldatud ühelgi platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidel. Kolmes platseebokontrolliga, III faasi kliinilises uuringus (kolorektaal-, pankrease- ja kopsuvähi populatsioonid) oli tüsistunud haavaparanemise sagedus (kõik raskusastmed) ZALTRAP'iga ravitud patsientidel 0,5% ja platseebot saanud patsientidel 0,4% (vt lõik

4.4). 3...4. raskusastme tüsistunud haavaparanemine tekkis 0,2% ZALTRAP'iga ravitud patsientidest ja ühelgi platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Olulise tähtsusega III faasi kliinilises uuringus mKRRK patsientidega ei teatatud posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomist. Teistes uuringutes teatati posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomist patsientidel, kes said ZALTRAP'i monoterapiiana (0,5%) ja kombinatsioonis teiste keemiaravi skeemidega (vt lõik 4.4).

Täiendavad kõrvaltoimed ja laboratoorsete näitajate kõrvalekalde (kõik raskusastmed), millest teatati $\geq 5\%$ erinevusega ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidel, võrreldes platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidega.

ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi patsientidel teatati järgmistest kõrvaltoimetest ja laboratoorsete näitajate kõrvalekalletest (kõik raskusastmed) $\geq 5\%$ erinevusega platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidega võrreldes (esinemissageduse vähenemises järjekorras): leukopeenia (kõik raskusastmed: 78,3% vs 72,4%; 3...4. raskusaste: 15,6% vs 12,2%), ASAT tõus (kõik raskusastmed: 57,5% vs 50,2%; 3...4. raskusaste: 3,1% vs 1,7%), stomatiit (kõik raskusastmed: 50,1% vs 32,9%; 3...4. raskusaste: 12,8 vs 4,6%), väsimus (kõik raskusastmed: 47,8% vs 39,0%; 3...4. raskusaste: 12,6% vs 7,8%), trombotsütopeenia (kõik raskusastmed: 47,4% vs 33,8%; 3...4. raskusaste: 3,3% vs 1,7%), ALAT tõus (kõik raskusastmed: 47,3% vs 37,1%; 3...4. raskusaste: 2,7% vs 2,2%), söögiisu langus (kõik raskusastmed: 31,9% vs 23,8%; 3...4. raskusaste: 3,4% vs 1,8%), kehakaalu langus (kõik raskusastmed: 31,9% vs 14,4%; 3...4. raskusaste 2,6% vs 0,8%), düsfoonia (kõik raskusastmed 25,4% vs 3,3%; 3...4. raskusaste: 0,5% vs 0), peavalu (kõik raskusastmed: 22,3% vs 8,8%; 3...4. raskusaste: 1,6% vs 0,3%), asteenia (kõik raskusastmed: 18,3% vs 13,2%; 3...4. raskusaste: 5,1% vs 3,0%), palmaarplantaarse erütrodüesteesia sündroom (kõik raskusastmed: 11,0% vs 4,3%; 3...4. raskusaste: 2,8% vs 0,5%) ja naha pigmentatsioon (kõik raskusastmed: 8,2% vs 2,8%; 3...4. raskusaste: 0 vs 0).

Lapsed

Ohutus lastel ei ole tõestatud.

Teised eripopulatsioonid

Eakad

Olulise tähtsusega mKRRK uuringu ZALTRAP/FOLFIRI raviskeemi 611 patsiendist olid 172 patsienti (28,2%) ≥ 65 ...<75-aastased ning 33 (5,4%) olid ≥ 75 -aastased. Eakatel patsientidel (≥ 65 aastased) on suurem tõenäosus kõrvaltoimete tekkeks. Diarröa, pöörivustunde, asteenia, kehakaalu languse ja dehüdratsiooni esinemissagedus oli eakatel patsientidel $\geq 5\%$ suurem kui noorematel patsientidel. Eakaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida diarröa ja võimaliku dehüdratsiooni tekke suhtes (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Kolmes III faasi platseebokontrolliga uuringus olid kõrvaltoimed ZALTRAP'iga ravitud, kerge neerukahjustusega patsientidel (n=352) võrreldavad ilma neerukahjustuseta patsientide (n=642) omadega. ZALTRAP'iga raviti piiratud arvul (n=49) patsiente, kellel oli uuringueelne mõõdukas/raske neerukahjustus. Nendel patsientidel olid mitterenaalsed kõrvaltoimed võrreldavad neerukahjustuseta patsientide omadega, v.a dehüdratsiooni (kõikides raskusastmetes) $>10\%$ kõrgem esinemissagedus (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

ZALTRAP võib olla immunogeenne nagu kõik terapeutilised proteiinid.

Ravimivastaste antikehade leidu madalas tiitris vastusena ravile (pärast lähteseisundit) täheldati ravimivastaste antikehade uuringu põhjal kõikides kliinilistes uuringutes nii platseebot saanud kui ZALTRAP'iga ravitud patsientidel samaväärse tekkesagedusega (vastavalt 3,3% ja 3,8%). Ühelgi patsiendil ei tuvastatud antikehade kõrget tiitrit vastusena aflibertseptile. Neutraliseerivad antikehad leiti seitsmeteistkümnelt (17) ZALTRAP'iga ravitud patsiendil (1,6%) ja kahel (2) platseebot saanud patsiendil (0,2%). Olulise tähtsusega uuringus mKRRK patsientidega leiti ravimivastaseid antikehi

rohkem platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidel (18/526 (3,4%) kui ZALTRAP/FOLFIRI patsientidel (8/521 (1,5%)). Neutraliseerivad antikehi tekkis samuti rohkem platseebo/FOLFIRI raviskeemi patsientidel (2/526 (0,38%) kui ZALTRAP/FOLFIRI patsientidel (1/521 (0,19%)). Immunogeensusuuringu positiivse leiuga patsientidel ei täheldatud mõju aflibertsepti farmakokineetilisele profiilile.

Arvestades ravimivastaste antikehade uuringutulemuste samaväärsust platseebot saanud ja ZALTRAP'iga ravitud patsientidel, on tegeliku immunisatsiooni teke ZALTRAP'ile nende uuringute põhjal tõenäoliselt ülehinnatud.

Immunogeensuse andmed on väga sõltuvad uuringumeetodi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Lisaks võivad mitmed faktorid, nt proovide käsitlemine, proovide võtmise aeg, kaasuvad ravimid ja kaasuv haigus mõjutada positiivse antikehade leiu esinemissagedust. Seetõttu võib ZALTRAP'i vastaste antikehade esinemissageduse võrdlemine teiste ravimite vastaste antikehade esinemissagedusega olla eksitav.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ei ole andmeid aflibertsepti ohutuse kohta manustamisel annustes, mis ületavad 7 mg/kg iga 2 nädala järel või 9 mg/kg iga 3 nädala järel. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed nende annustega olid sarnased terapeutiliste annuste puhul täheldatutega.

ZALTRAP'i üleannustamisele ei ole antidooti. Üleannustamise juhtumite korral tuleb rakendada toetavaid meetmeid, eriti proteiinuuria ja hüpertensiooni jälgimise ja ravi osas. Patsient peab jääma hoolika meditsiinilise järelevalve alla, et jälgida mistahes kõrvaltoimete teket (vt lõik 4.8).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XX44

Toimemehhanism

Vaskulaarse endoteeli kasvufaktorid A ja B (VEGF-A, VEGF-B) ning platsentaarne kasvufaktor (PlGF) on angiogeneesifaktorite VEGF perekonna liikmed, mis võivad olla tugevatoimelisteks mitogeenseteks, kemotaktilisteks ja veresoonte läbilaskvust mõjutavateks faktoriteks endoteeli rakkudele. VEGF-A toimib kahe türosiini kinaasi retseptori –VEGFR-1 ja VEGFR-2 – vahendusel, mida leidub endoteelirakkude pinnal. PlGF ja VEGF-B seonduvad ainult retseptoriga VEGFR-1, mida leidub ka leukotsüütide pinnal. Nende retseptorite ülemäärane aktivatsioon VEGF-A mõjul võib põhjustada patoloogilist neovaskularisatsiooni ja veresoonte ülemäärast läbilaskvust.

Aflibertsept, mida teaduskirjanduses tuntakse ka nime all VEGF TRAP, on rekombinantne fusioonvalk, mis koosneb inimese VEGF retseptorite 1 ja 2 rakuväliste domeenide VEGF –iga seonduvatest osadest, liidetult inimese IgG1 Fc-osaga. Aflibertsepti toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogiaga hiina hamstri munasarjadel (CHO) K-1 põhinevas imetajarakkude ekspressioonisüsteemis. Aflibertsept on dimeerne glükoproteiin, mille valgulise osa molekulkaal on 97 kilodaltonit (kDa) ja glükosüülosa moodustab täiendavad 15% molekulmassist, andes tulemuseks molekulaarse kogumassi 115 kDa.

Aflibertsept toimib lahustuva libaretseptorina, mis seondub VEGF-A-ga kõrgema afiinsusega kui selle loomulik retseptor ning samuti PlGF ja VEGF-B vastavate liganditega. Toimides ligandipüünisena,

hoiab aflibertsept ära endogeensete ligandite seondumise nende retseptoritega ning blokeerib seeläbi signaali edastamise retseptorite vahendusel.

Aflibertsept blokeerib VEGF retseptorite aktiveerumise ja endoteelirakkude proliferatsiooni ning pärsib seetõttu uute veresoonte kasvu, mis varustaksid kasvajakke hapniku ja toitainetega.

Aflibertsept seondub inimese VEGF-A-ga (tasakaalu dissotsiatsioonikonstant K_D VEGF- A_{165} jaoks on 0,5 pM ja VEGF- A_{121} jaoks 0,36 pM), inimese PlGF-iga (K_D PlGF jaoks on 39 pM) ja inimese VEGF-B-ga (K_D 1,92 pM), moodustades stabiilse inertse kompleksi, millel ei ole mõõdetavat bioloogilist aktiivsust.

Farmakodünaamilised toimed

Aflibertsepti manustamine kseno- või allosiirdatud kasvajaga hiirele pidurdas mitut liiki kasvajate kasvu.

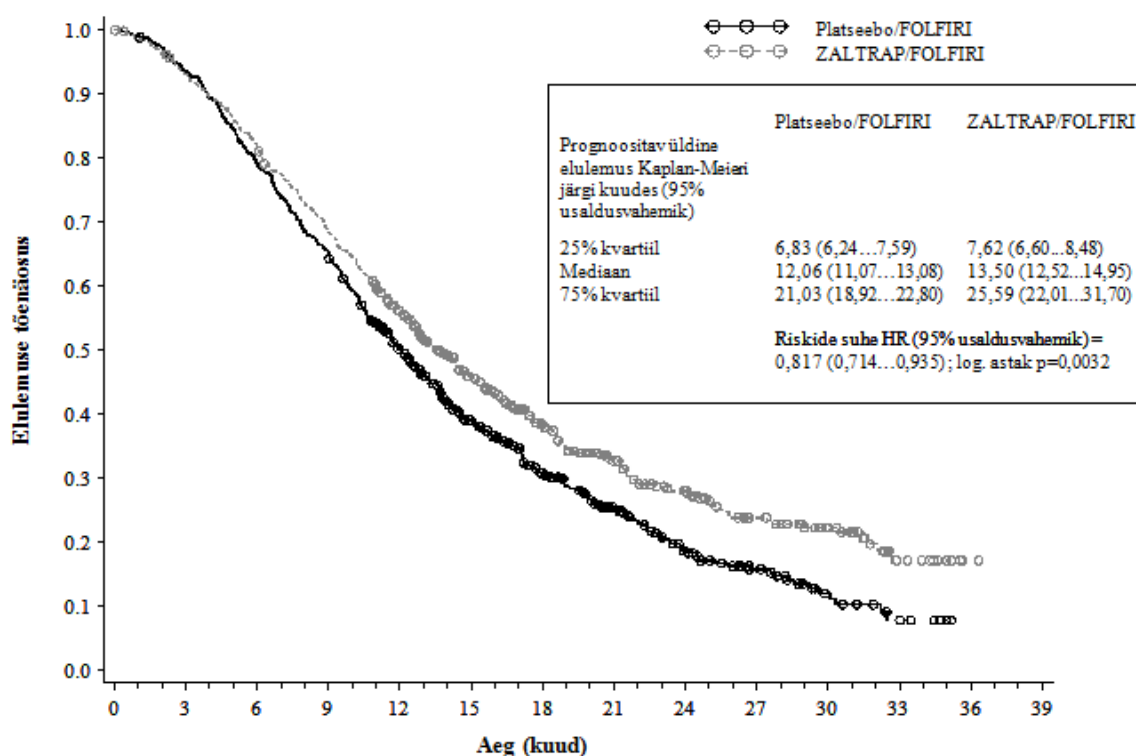
Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ZALTRAP'i efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud, topeltpimemetodil, platseebokontrolliga uuringus metastaatilise kolorektaalkartsinoomiga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud oksaliplatiinil põhinevat keemiaravi koos bevatsizumabiga või ilma. Kokku 1226 patsienti jagati juhuvalikuna suhtes 1:1 saama ravi ZALTRAP'iga (N=612; 4 mg/kg 1-tunnise intravenoosse infusioonina 1. päeval) või platseebot (N=614), mõlemad kombinatsioonis 5-fluorouratsiili ja irinotekaaniga (FOLFIRI: irinotekaan 180 mg/m² intravenoosse infusioonina 90 minuti jooksul ja foliinhape (dl-ratseemiline) annuses 400 mg/m², manustatuna intravenoosse infusioonina 2 tunni jooksul samal, 1. päeval, kasutades Y-infusioonisüsteemi, millele järgneb 5-FU annuses 400 mg/m² intravenoosse boolusena ja seejärel 5-FU annuses 2400 mg/m² intravenoosse püsiinfusioonina 46 tunni jooksul. Kummaski uuringuhaaras korraldati ravitsükleid iga 2 nädala järel. Patsiente raviti kuni haiguse progresseerumise või talumatu toksilisuse tekkeni. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Määratud ravi kihilatati ECOG klassifikatsioonil põhineva sooritusvõime alusel (0 versus 1 versus 2) ja vastavalt varasemale ravile bevatsizumabiga (jah või ei).

Kummagi ravihaara demograafilised näitajad olid hästi tasakaalustatud (vanus, rass, sooritusvõime ECOG klassifikatsiooni alusel ja varasem ravi bevatsizumabiga). Uuringusse kaasatud 1226 patsiendi mediaanne vanus oli 61 aastat, 58,6% olid mehed, 97,8% sooritusvõime ECOG klassifikatsiooni alusel oli 0 või 1 ja 2,2% oli sooritusvõime 2. 1226 randomiseeritud patsiendist oli eelnevalt saanud oksaliplatiinil põhinevat keemiaravi metastaatilise haiguse raviks 89,4% platseebo/FOLFIRI ravihaaras ja 90,2% ZALTRAP/FOLFIRI ravihaaras. Ligikaudu 10% patsientidest (10,4% platseebo/FOLFIRI rühmas ja 9,8% ZALTRAP/FOLFIRI rühmas) olid eelnevalt saanud oksaliplatiinil põhinevat adjuvantset keemiaravi ning nende haigus oli progresseerunud adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist. Oksaliplatiinil põhinevat keemiaravi kombinatsioonis bevatsizumabiga olid saanud 373 patsienti (30,4%).

ZALTRAP/FOLFIRI ja platseebo/FOLFIRI võrdleva efektiivsuse koondtulemused on esitatud Joonisel 1 ja Tabelis 2.

Joonis 1. Üldine elulemus (kuud); Kaplan-Meieri kõverad ravihaarade kohta, ravikavatsuslik populatsioon (ITT)



Ohustatud (rikiga) patsientide arv						
Platseebo	614	485	286	131	51	14
ZALTRAP	612	498	311	148	75	33
Elulemuse tõenäosus (%)						
Platseebo		79,1	50,3	30,9	18,7	12,0
ZALTRAP		81,9	56,1	38,5	28,0	22,3

Tabel 2. Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad^a, ravikavatsuslik populatsioon (ITT)

	Platseebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Üldine elulemus (OS)		
Surmajuhtude arv, n (%)	460 (74,9%)	403 (65,8%)
Mediaanne üldine elulemus kuudes (95% CI)	12,06 (11,07...13,08)	13,50 (12,52...14,95)
Kihitatud riskide suhe (95% CI)	0,817 (0,714...0,935)	
p-väärtus kihitatud logaritmilises astaktestis	0,0032	
Progressioonivaba elulemus (PFS)^b		
Juhtude arv, n (%)	454 (73,9%)	393 (64,2%)
Mediaanne PFS kuudes (95% CI)	4,67 (4,21 to 5,36)	6,90 (6,51 to 7,20)
Kihitatud riskide suhe (95% CI)	0,758 (0,661 to 0,869)	
p-väärtus kihitatud logaritmilises astaktestis	0,00007	
Üldine ravivastuse määr (CR+PR), % (95% CI)^c	11,1 (8,5...13,8)	19,8 (16,4...23,2)
p-väärtus kihitatud Cochran-Mantel-Haenszel testis	0,0001	

^a kihitatud ECOG klassifikatsioonil põhineva sooritusvõime alusel (0 versus 1 versus 2) ja eelneva ravi alusel bevatsizumabiga (jah või ei).

^b PFS (põhineb sõltumatu hindamiskomitee (IRC) hinnangul kasvaja kohta: olulise erinevuse lävendväärtuseks on määratud 0,0001

^c Üldine objektiivne ravivastuse määr IRC hinnangul

Teostati üldise elulemuse (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) analüüsid kihitamiskriteeriumide alusel. Varasemalt bevatsizumabiga ravitud patsientidel oli ZALTRAP/FOLFIRI mõju üldisele elulemusele madalam kui varasemalt bevatsizumabiga ravimata patsientidel ilma täheldatud heterogeensuseta ravitoimes (mitteolulise koostoime test). Tulemused sõltuvalt eelnevast ravist bevatsizumabiga on kokkuvõtvalt esitatud Tabelis 3.

Tabel 3. OS ja PFS sõltuvalt eelnevast ravist bevatsizumabiga^a, ravikavatsuslik populatsioon (ITT)

	Platseebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Üldine elulemus (OS)		
Eelnevalt bevatsizumabiga ravitud patsiendid, n (%)	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Mediaanne OS kuudes (95% CI)	11,7 (9,96...13,77)	12,5 (10,78...15,47)
Riskide suhe (95% CI)	0,862 (0,676...1,100)	
Eelnevalt bevatsizumabiga ravimata patsiendid, n (%)	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Mediaanne OS kuudes (95% CI)	12,4 (11,17...13,54)	13,9 (12,72...15,64)
Riskide suhe (95% CI)	0,788 (0,671...0,925)	
Progressioonivaba elulemus (PFS)		
Eelnevalt bevatsizumabiga ravitud patsiendid, n (%)	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Mediaanne PFS kuudes (95% CI)	3,9 (3,02...4,30)	6,7 (5,75...8,21)
Riskide suhe (95% CI)	0,661 (0,512...0,852)	
Eelnevalt bevatsizumabiga ravimata patsiendid, n (%)	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Mediaanne PFS kuudes (95% CI)	5,4 (4,53 to 5,68)	6,9 (6,37...7,20)
Riskide suhe (95% CI)	0,797 (0,679...0,936)	

^a Määratuna IVRS (*Interactive Voice Response System*) abil

Teostati üldise elulemuse (OS) ja progressioonivaba elulemuse (PFS) analüüsid ECOG klassifikatsioonil põhineva sooritusvõime alusel. Üldise elulemuse riskide suhe (95% usaldusvahemik) oli ECOG sooritusvõime 0 korral 0,77 (0,64...0,93) ja ECOG sooritusvõime 1 korral 0,87 (0,71...1,06). Progressioonivaba elulemuse riskide suhe (95% usaldusvahemik) oli ECOG sooritusvõime 0 korral 0,76 (0,63...0,91) ja ECOG sooritusvõime 1 korral 0,75 (0,61...0,92).

Post hoc analüüsi tulemused eelnevalt bevatsizumabiga ravitud ja ravimata patsientide kohta, välja arvatud patsiendid, kelle haigus progresseerus adjuvantravi ajal või 6 kuu jooksul pärast seda on kokkuvõtvalt esitatud Tabelis 4.

Tabel 4. *Post hoc* analüüsid, v.a adjuvantravi saanud patsiendid^{a,b}

	Platseebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Eelnevalt bevatsizumabiga ravitud patsiendid, v.a ainult adjuvantravi saanud, n (%)	179 (32,5%)	177 (32,1%)
Mediaanne OS kuudes (95% CI)	11,7 (9,96...13,77)	12,5 (10,78...15,47)
Riskide suhe (95% CI)	0,862 (0,676...1,100)	
Mediaanne PFS kuudes (95% CI)	3,9 (3,02...4,30)	6,7 (5,72...8,21)
Riskide suhe (95% CI)	0,645 (0,498...0,835)	
Eelnevalt bevatsizumabiga ravimata patsiendid, v.a ainult adjuvantravi saanud, n (%)	371 (67,5%)	375 (67,9%)
Mediaanne OS kuudes (95% CI)	12,4 (11,17...13,54)	13,7 (12,71...16,03)
Riskide suhe (95% CI)	0,766 (0,645...0,908)	
Mediaanne PFS kuudes (95% CI)	5,3 (4,50...5,55)	6,9 (6,24...7,20)
Riskide suhe (95% CI)	0,777 (0,655...0,921)	

^a Määratuna IVRS (*Interactive Voice Response System*) abil

^b ravikavatsuslikus populatsioonis (ITT), v.a patsiendid, kelle haigus progresseerus adjuvantravi ajal või 6 kuu jooksul pärast seda, oli üldise elulemuse HR (95% CI)=0,78 (0,68...0,90); mediaanne OS (95% CI) oli platseebo/FOLFIRI rühmas 11,9 kuud (10,88...13,01) ja ZALTRAP/FOLFIRI rühmas 13,8 kuud (12,68...15,44).

Üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse analüüsid teiste alarühmade alusel (vanus <65, ≥65; sugu; ainult maksametastaas; eelnev hüpertensioon; haaratud elundite arv) näitasid ZALTRAP/FOLFIRI raviefekti paremust, võrreldes platseebo/FOLFIRI-ga.

Üldise elulemuse alarühmade analüüsis oli <65-aastatel ja ≥65-aastastel patsientidel ZALTRAP/FOLFIRI skeemiga saadud kasu samaväärne kogu uuringupopulatsiooniga.

VELOUR-uuringus tehti uurimuslik biomarkerite analüüs, k.a RAS mutatsioonstaatuse analüüs 482 patsiendil 1226-st (aflibertsept: n=240; platseebo: n=242). Metsikut tüüpi RAS-staatusega kasvajaga patsientidel oli üldise elulemuse (OS) riskide suhe, HR 0,7 (0,5...1,9); aflibertseptiga ravitud patsientide mediaanne elulemus oli 16,0 kuud ning platseeboravi saanud patsientidel 11,6 kuud. Vastavad andmed muteerunud RAS-staatusega kasvajaga patsientidel näitasid, et OS HR oli 0,9 (0,7...1,2) ning OS mediaan oli aflibertseptiga 12,6 kuud ja platseeboga 11,2 kuud. Tegemist on uurimuslike andmetega ning statistilise vastasmõju testis mitteolulise erinevusega (puuduvad tõendid ravitoime heterogeensuse kohta metsikut tüüpi ja muteerunud RAS alarühmade vahel).

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada ZALTRAP'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta käär- ja pärasoole adenokartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alljärgnevalt esitatud farmakokineetilised andmed pärinevad suuresti populatsiooni farmakokineetilisest analüüsist 1507 patsiendil erinevat liiki kaugelearenenud pahaloomuliste kasvajatega.

Imendumine

Prekliinilistes kasvajamudelites vastasid aflibertsepti bioloogiliselt aktiivsed annused nendele annustele, mis olid vajalikud vaba aflibertsepti kontsentratsiooni saavutamiseks vereringes lisaks VEGF-iga seotud aflibertseptile. VEGF-iga seotud aflibertsepti kontsentratsioon vereringes suureneb koos aflibertsepti annusega kuni enamik vabast VEGF-is on seotud. Aflibertsepti annuse edasise suurendamise tulemusel tõusis vaba aflibertsepti kontsentratsioon vereringes, kuid VEGF-iga seotud aflibertsepti kontsentratsioon suurenes täiendavalt väga vähe.

ZALTRAP'i manustamisel patsientidele annuses 4 mg/kg intravenoosse infusioonina iga kahe nädala järel jääb VEGF-iga seotud aflibertseptist üle ka vaba tsirkuleerivat aflibertsepti.

Jaotumine

Vaba aflibertsepti jaotusruumala püsikontsentratsiooni korral on ligikaudu 8 liitrit.

Biotransformatsioon

Aflibertsepti metabolismi ei ole uuritud, sest see on proteiin. Aflibertsept laguneb eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks.

Eritumine

Vaba aflibertsept elimineerub peamiselt seondudes VEGF-iga stabiilseks inaktiivseks kompleksiks. Sarnaselt teiste suurte proteiinidega, elimineeruvad nii seotud kui vaba aflibertsept aeglaselt bioloogiliste mehhanismide, nt proteolüütilise katabolismi teel. Annuse korral 2 mg/kg oli vaba aflibertsepti kliirens ligikaudu 1,0 l/päev, terminaalne poolväärtusajaga 6 päeva.

Suure molekulaaruga proteiinid ei eritu neerude kaudu, mistõttu on aflibertsepti eritumine neerude kaudu eeldatavasti minimaalne.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Kooskõlas toime sihtkoha vahendusel toimuva farmakokineetikaga on vaba aflibertsepti kliirens annuses alla 2 mg/kg kiirem (mittelineaarne), tingituna tõenäoliselt aflibertsepti kõrge afiinsusega seondumisest endogeense VEGF-iga. Annusvahemikus 2 mg/kg...9 mg/kg on kliirens lineaarne, tingituna tõenäoliselt mitteküllastuvatest mittespetsiifilise eliminatsiooni mehhanismidest, nt proteiinide katabolism.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanus ei mõjutanud vaba aflibertsepti farmakokineetikat.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei tuvastatud rassi mõju.

Sugu

Sugu oli kõige märkimisväärsem tegur, mis mõjutas vaba aflibertsepti kliirensi ja jaotumise isikutevahelist variaabelsust; meestel oli kliirens 15,5% kiirem ja jaotusruumala 20,6% suurem kui naistel. Need erinevused ei mõjuta süsteemset saadavust, sest annustamine on kehakaalu-põhine, ning sugupoolega seoses ei pea annust kohandama.

Kehakaal

Kehakaal mõjutas vaba aflibertsepti kliirensit ja jaotusruumala, mille tulemusel ≥ 100 kg patsientidel oli süsteemne saadavus 29% suurem.

Maksakahjustus

Formaalseid uuringuid ZALTRAP'iga maksakahjustusega patsientidel ei ole tehtud. Populatsiooni farmakokineetilise analüüs erinevat liiki pahaloolumuliste kasvajatega 1507 patsiendi andmete põhjal, kellele manustati ZALTRAP'i koos keemiaraviga või ilma, hõlmas 63 kerge maksakahjustusega patsienti (üldbilirubiin $>1,0...1,5$ korda üle normväärtuse ülapiiri ja kõrge ASAT) ning 5 mõõduka maksakahjustusega patsienti (üldbilirubiin $>1,5...3$ korda üle normväärtuse ülapiiri ja kõrge ASAT). Nendel kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei täheldatud mõju aflibertsepti kliirensile. Aflibertsepti manustamise kohta raske maksakahjustusega (üldbilirubiin >3 korda üle normväärtuse ülapiiri ja kõrge ASAT) patsientidele andmed puuduvad.

Neerukahjustus

Formaalseid uuringuid ZALTRAP'iga neerukahjustusega patsientidel ei ole tehtud. Populatsiooni farmakokineetilise analüüs erinevat liiki pahaloolumuliste kasvajatega 1507 patsiendi andmete põhjal, kellele manustati ZALTRAP'i koos keemiaraviga või ilma, hõlmas 549 kerge neerukahjustusega patsienti (kreatiniinikliirens 50...80 ml/min), 96 mõõduka neerukahjustusega patsienti (kreatiniinikliirens 30...50 ml/min) ning 5 raske neerukahjustusega patsienti (kreatiniinikliirens <30 ml/min). Selles populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei ilmnenud kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kellele manustati ZALTRAP'i annuses 4 mg/kg, vaba aflibertsepti kliirensi või süsteemse saadavuse (AUC) kliiniliselt olulisi erinevusi üldise uuringupopulatsiooniga võrreldes. Väga piiratud andmete tõttu ei saa teha järeldusi raske neerukahjustusega patsientide kohta.

Üksikutel raske neerukahjustusega patsientidel oli süsteemne saadavus samaväärne sellega, mida täheldati normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogia ja farmakoloogia loomkatsed

Aflibertsepti manustamine iga nädal või iga kahe nädala järel kuni 6 kuud põhjustas *cynomolgus* ahvidel muutusi luudes (toime kasvuplaadile ning aksiaalsele ja apendikulaarsele luustikule),

ninaõõnes, neerudes, munasarjades ja neerupealistes. Enamikku aflibertseptiga seotud muutusi täheldati alates madalaimast uuritud annusest, mis vastab saadavusele vereplasmas inimesel terapeutilise annusega. Enamik aflibertsepti põhjustatud muutustest taandus 5-kuulise ravivaba perioodiga, v.a muutused luudes ja ninaõõnes. Enamik leidudest loeti seotuks aflibertsepti farmakoloogilise toimega.

Aflibertsepti manustamine põhjustas jänestel haavade paranemise aeglustumist. Läbistava sisselõike ja väljalõike haavamudelites vähendas aflibertsept fibriini moodustumist, neovaskularisatsiooni, epidermise hüperplaasiat/ re-epitelisatsiooni ning pingetugevust. Aflibertsept tõstis vererõhku normotensiivsetel närilistel.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Aflibertsepti kartsinogeensus ja mutageensus hindamiseks ei ole uuringuid tehtud.

Fertiilsuse kahjustus

Spetsiifilisi loomkatseid aflibertsepti mõju kohta fertiilsusele ei ole tehtud.

Korduvmanustamise toksilisuse uuringud viitavad siiski, et aflibertsept võib kahjustada paljunemisfunktsiooni ja fertiilsust. Seksuaalselt küpsetel emastel *cynomolgus* ahvidel leidis tõestamist munasarjade talitluse ja follikulaarse arengu pärssimine. Neil katseloomadel kadus ka normaalne tsüklikline menstruatsioon. Suguküpsetel isastel *cynomolgus* ahvidel täheldati seemnerakkude liikuvuse langust ja morfoloogiliste kõrvalekallete esinemissageduse tõusu. Nende toimete tekke suhtes inimesel puudub süsteemse saadavuse lävendväärtus. Need toimed olid täielikult pöörduvad 8...18 nädala jooksul pärast viimase annuse süstmist.

Toksilisus reproduktiivsusele ja arengule

Aflibertsept on osutunud embrüotoksiliseks ja teratogeenseks, manustatuna tiinetele küülikutele organogeneesi perioodil (6...18. gestatsioonipäev) intravenoosselt iga 3 päeva järel annuses, mis ületavad annust inimesele (4 mg/kg iga 2 nädala järel) ligikaudu 1...15 korda. Täheldati emasloomade kaalu langust, lootesorptsiooni juhtude arvu tõusu ning väliste, vistseraalsete ja luustiku väärendite sagenemist lootel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Naatriumkloriid
Naatriumtsitraatdihüdraat
Sidrunhappe monohüdraat
Polüsorbaat 20
Dinaatriumfosfaatheptahüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Naatriumhüdrosiid ja/või vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Infusioonikotis pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja 8 tunni jooksul temperatuuril 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- 4 ml kontsentrati on 5 ml läbipaistvas boorsilikaadist klaasviaalis (I tüüp), millel on äärisega sulgur eemaldatava katte ja kaetud sulgurkettaga. Pakendis on 1 viaal või 3 viaali.
- 8 ml kontsentrati on 10 ml läbipaistvas boorsilikaadist klaasviaalis (I tüüp), millel on äärisega sulgur eemaldatava katte ja kaetud sulgurkettaga. Pakendis on 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

ZALTRAP on steriilne, konservandivaba ja apürogeenne kontsentrati, mistõttu peab infusioonilahust valmistama tervishoiutöötaja, järgides ohutusnõudeid ja kasutades aseptilist tehnikat.

ZALTRAP'i tuleb käsitleda ettevaatusega, kasutada tõmbekappi, isiklikke kaitsevahendeid (nt kindad) ja järgida valmistamisprotseduure.

Infusioonilahuse valmistamine

- Enne kasutamist kontrollige ZALTRAP'i viaali visuaalselt. Kontsentratilahus peab olema läbipaistev ja osakestevaba.
- Tõmmake viaalist patsiendi annuse jaoks vajalik kogus ZALTRAP'i kontsentrati. Infusioonilahuse valmistamiseks võib kuluda rohkem kui üks viaal.
- Lahjendage manustamiseks vajalik kogus 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahusega või 5% glükoosilahusega. Aflibertsepti kontsentratsioon ZALTRAP'i valmislahuses intravenoosseks infusiooniks peab olema vahemikus 0,6 mg/ml...8 mg/ml.
- Kasutada tuleb PVC-d sisaldavaid DEHP infusioonikotte või polüolefiininfusioonikotte.
- Enne manustamist tuleb kontrollida valmislahuse välimust osakeste ja värvuse suhtes. Kui esinevad tahked osakesed või värvus on muutunud, tuleb lahus ära visata.
- ZALTRAP on ühekordselt kasutatavas viaalis. Pärast viaali esmast avamist ei tohi seda rohkem kasutada. Kasutamata kontsentrati tuleb ära visata.

Infusioonilahuse manustamine

ZALTRAP'i lahjendatud lahust tuleb manustada läbi 0,2-mikronilise polüetersulfoonfiltrit sisaldava infusioonikomplekti.

Infusioonikomplekti valmistusmaterjal peab olema üks järgnevatest:

- polüvinüülkloriid (PVC), mis sisaldab bis(2-etiülheksüül)ftalaati (DEHP),
- DEHP-vaba PVC, mis sisaldab trioktültrimellitaati (TOTM),
- polüpropüleen,
- polüetüleenkattega PVC,

- polüuretaan.

Nailonist või polüvinülideenfluoriidist (PVDF) valmistatud filtreid ei tohi kasutada.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01. veebruar 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. september 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Ameerika Ühendriigid

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZALTRAP 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
afliberceptum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 4 ml viaal sisaldab 100 mg aflibertsepti (25 mg/ml).
Üks 8 ml viaal sisaldab 200 mg aflibertsepti (25 mg/ml).

3. ABIAINED

Sisaldab ka sahharoosi, naatriumkloriidi, naatriumtsitraatdihüdraati, sidrunhappe monohüdraati, polüsorbaat 20, dinaatriumfosfaatheptahüdraati, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraati, naatriumhüdrosiidi ja/või vesinikkloriidhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

100 mg/4 ml
1 viaal
3 viaali

200 mg/8 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Üheannuseline viaal

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult intravenoosne. Kasutada ainult pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblikkusaeg pärast lahendamist: vaata pakendi infolehte.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

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

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ZALTRAP 25 mg/ml steriilne kontsentraat
afliberceptum
Ainult intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ZALTRAP 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Aflibertsept (*afliberceptum*)

Enne kui teile manustatakse seda ravimit, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda või edaspidi tervishoiutöötajale anda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ZALTRAP ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ZALTRAP'i manustamist
3. Kuidas ZALTRAP'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ZALTRAP'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ZALTRAP ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on ZALTRAP ja kuidas see toimib

ZALTRAP'i toimeaine on aflibertsept, so valk, mis pidurdab uute veresoonte teket kasvajas. Kasvaja vajab kasvamiseks verest toitaineid ja hapnikku. Pidurdades veresoonte teket, ZALTRAP aitab peatada või aeglustada kasvaja arengut.

Milleks ZALTRAP'i kasutatakse

ZALTRAP on ravim, mida kasutatakse kaugelearenenud käär- või pärasoolevähi (jämesoole osad) raviks täiskasvanutel. Seda manustatakse koos teiste ravimitega, mida nimetatakse keemiaravimiteks, sh 5-fluorouratsiil, foliinhape ja irinotekaan.

2. Mida on vaja teada enne ZALTRAP'i manustamist

ZALTRAP'i ei tohi kasutada,

- kui olete aflibertsepti või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- silmasiseselt, kuna see võib neid raskekujuliselt kahjustada.

Palun lugege ka teie ravim kasutatavate teiste ravimite (keemiaravimid) pakendi infolehti, et veenduda nende sobivuses. Kui te ei ole milleski kindel või kahtlete kas saate neid ravimeid kasutada, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ZALTRAP'i manustamist ja ravi ajal, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on olnud veritsusprobleeme või märkate mistahes veritsust pärast ravi (vt lõik 4) või tunnete tugevat väsimust, nõrkust, pööritustunnet või teie väljaheite värv muutub. Tugeva verejooksu korral peatab arst teie ravi ZALTRAP'iga, sest ZALTRAP võib suurendada veritsusohu.
- Kui teil on probleeme suu või hammastega, näiteks hammaste halb tervislik seisund, igemehaigus või plaanitav hamba väljatõmbamine, eriti kui te olete varem saanud ravi bisfosfonaadiga (kasutatakse luuhõrenemise raviks). ZALTRAP'iga ravitud kasvajaga patsientidel on teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse osteonekroosiks (lõualuu kahjustus).

Teile võidakse soovitada hammaste arstlikku kontrolli enne ravi alustamist ZALTRAP'iga. Ravi ajal ZALTRAP'iga peate hoolitsema suuõõne hügieeni eest (k.a regulaarne hammaste harjamine) ja käima regulaarselt hammaste arstlikus kontrollis. Kui teil on hambaproteesid, peate tagama, et need asetuvad laitmatult. Kui te olete saanud või saate ravi veeni manustatavate bisfosfonaatidega, peab vältima hambaravi või hammaste kirurgilist ravi (näiteks hammaste väljatõmbamist). Teavitage arsti oma hambaravist ja hambaarsti, et te saate ravi ZALTRAP'iga. Võtke otsekohe ühendust oma arsti ja hambaarstiga, kui teil ravi ajal ZALTRAP'iga või pärast ravi tekivad ükskõik mis probleemid suu või hammastega, näiteks hammaste logisemine, valu või turse, mitteparanevad haavandid või eritis, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

- kui teil on haigus, millega kaasneb soolepõletik, nt sooleseina osaline põletik (nimetatakse ka divertikuliidiks), maohaavandid või koliit. ZALTRAP võib suurendada ohtu aukude tekkeks sooleseinas. Kui see peaks juhtuma, katkestab teie arst ravi ZALTRAP'iga. ZALTRAP võib suurendada verejooksu tekkeriski.
- kui teil on olnud ebatavalisi torulaadseid ühendusi või ühenduskäike siseorganite või teiste kudede vahel (nimetatakse ka fistuliks). Kui teil tekib ravi ajal selline ühendus või ühenduskäik, siis teie arst katkestab ravi ZALTRAP'iga.
- kui teil on kõrge vererõhk, ZALTRAP võib tõsta vererõhku (vt lõik 4) ja arst peab jälgima teie vererõhku ja kohandama vererõhuravimite või ZALTRAP'i annust. Kui teil esinevad teised südamega seotud probleemid, on oluline sellest rääkida oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, sest kõrge vererõhk võib neid süvendada.
- kui teil on või on varem olnud aneurüsm (veresoone laienemine ja nõrgenemine) või veresoonesena rebend.
- kui teil on õhupuudus (hingeldus) pingutusel või pikali heites, ülemäärane väsimus või jalgade turse, mis võivad olla südamepuudulikkuse nähud.
- kui teil on soonesisese verehüübe (trombi) nähud (vt lõik 4). Trombinähud võivad varieeruda sõltuvalt selle asukohast (nt kopsud, jalad, süda või aju), sh võivad esineda sellised sümptomid nagu valu rindkeres, köha, hingeldus või hingamisraskus. Teised nähud võivad olla ühe või mõlema jala turse, valu või hellus ühes või mõlemas jalas, kahjustatud jala või nähtavate veenide värvuse ja temperatuuri muutus. Võib esineda ka ootamatu tuimus või nõrkus näos, kätes või jalgades. Veel võib esineda segasus, nägemishäired, kõndimishäired, koordineerimise- või tasakaaluhäired, kõnelemisraskused või arusaamatu kõne. Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, rääkige kohe oma arstiga, et ta saaks sümptome ravida ja katkestada ravi ZALTRAP'iga.
- kui teil on neeruprobleemid (valk uriinis), siis arst jälgib teie neerutalitlust ja vajadusel võib kohandada ZALTRAP'i annust.
- kui teie valgete vereliblede arv on liiga madal. ZALTRAP võib vähendada valgete vererakkude arvu teie veres ning teie arst jälgib valgete vereliblede arvu ja võib manustada muid ravimeid nende arvu suurendamiseks. Kui teie valgete vereliblede arv on madal, võib teie arst ravi edasi lükata.
- kui teil on raskekujuline või kauakestev kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine - need võivad põhjustada raskekujulist vedelikukaotust (nimetatakse dehüdratsiooniks). Arst võib manustada teile teisi ravimeid ja/või lahust veenisiseselt.
- kui teil on kunagi olnud allergia; ravi ajal ZALTRAP'iga võivad tekkida tõsised allergilised reaktsioonid (vt lõik 4). Vajadusel arst ravib allergilisi reaktsioone või peatab ravi ZALTRAP'iga.

- kui teil on viimase 4 nädala jooksul hammas eemaldatud või teostatud mistahes kirurgiline protseduur või teile plaanitakse kirurgilist protseduuri või hambaravi või teil on operatsioonijärgne haav, mis ei ole veel paranenud. Enne ja pärast kirurgilist protseduuri arst peatab ajutiselt ravi.
- kui teil esinevad tõmblused (krambid). Kui te märkate nägemismuutusi või teil tekib segasus, võib arst peatada ravi ZALTRAP'iga.
- kui te olete 65-aastane või vanem ja teil esineb kõhulahtisus, pööritustunne, nõrkus, kehakaalu langus või raskekujuline vedelikukadu (nimetatakse dehüdratsiooniks). Arst jälgib teid hoolikalt.
- kui teie igapäevaste tegevuste sooritusvõime on piiratud või halveneb raviga. Arst jälgib teid hoolikalt.

Kui eelpool nimetatud kehtib teie kohta (või te ei ole milleski kindel), pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega enne ravi alustamist ZALTRAP'iga ja ravi ajal.

Ravi ajal teeb arst mõned uuringud teie organismi talitluse jälgimiseks ja ravimi toime määramiseks. Need võivad olla vere ja uriini analüüsid, röntgenuuring või muu läbivalgustustehnika ja/või muud uuringud.

ZALTRAP'i manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosselt), et ravida kauglearenenud käär- või pärasoolevähki. ZALTRAP'i ei tohi manustada silmasiseselt, sest see võib põhjustada raskekujulist kahjustust.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole lastele või noorukitele vanuses kuni 18 aastat, sest ZALTRAP'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja ZALTRAP

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid. Kaasaarvatud käsimüügiravimid või taimsed ravimid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Ärge kasutage ZALTRAP'i raseduse ajal, välja arvatud kui teie ja arst olete otsustanud, et kasu on suurem kui oht teile või lootele.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni (naiste ja meeste kontratseptsiooni kohta vt lõik „Kontratseptsioon“ allpool). See ravim võib kahjustada teie sündimata last, kuna pärsib uute veresoonte teket.

Kui te imetate, pidage nõu oma arstiga enne kui teile manustatakse seda ravimit. Ei ole teada kas see ravim eritub rinnapiima.

ZALTRAP võib kahjustada meeste ja naiste viljakust. Pidage nõu oma arstiga kui planeerite rasedust või lapse eostamist.

Kontratseptsioon

Viljakas eas mehed, kes soovivad last eostada või naised, kes soovivad rasestuda, peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni:

- ravi ajal ZALTRAP'iga ja
- vähemalt 6 kuud pärast ravi viimast annust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teil võivad esineda kõrvaltoimed, mis kahjustavad teie nägemist, keskendumisvõimet või reaktsioonikiirust. Kui see juhtub, ärge juhtige autot või käsitsege masinaid.

ZALTRAP sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 22 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 1,1% naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas ZALTRAP'i manustatakse

ZALTRAP'i manustab keemiaravi kogemustega arst või meditsiiniõde. Seda manustatakse tilkinfusioonina veeni (veenisisene). ZALTRAP'i ei tohi manustada silmasiseselt, sest see võib põhjustada raskekujulist kahjustust.

Enne manustamist tuleb seda ravimit lahjendada. Selles infolehes on praktiline teave ZALTRAP'i käsitlemise ja manustamise kohta arstidele, meditsiiniõdedele ja apteekritele.

Kui palju ja kui tihti te saate ravi

- Tilkinfusioon kestab ligikaudu 1 tund.
- Tavaliselt tehakse üks tilkinfusioon iga 2 nädala järel.
- Soovitatav annus on 4 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta. Arst määrab teile õige annuse.
- Arst otsustab kui tihti teile ravimit manustatakse ja kas on vaja annust muuta.

ZALTRAP'i manustatakse koos teiste keemiaravimitega, sh 5-fluorouratsiil, foliinhape ja irinotekaan. Arst määrab teiste keemiaravimite õiged annused.

Ravi kestuse määrab arst arvestades teie kasu ja kõrvaltoimete taluvust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Allolevad kõrvaltoimed esinesid ZALTRAP'i manustamisel koos teiste keemiaravimitega.

Tõsised kõrvaltoimed

Rääkige kohe oma arstile kui märkate mistahes tõsist kõrvaltoimet, te võite vajada esmaabi:

- **Verejooks: väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st), sh verejooks ninast, aga ka raskekujuline verejooks kõhus ja teistes kehapiirkondades, mis võivad surmaga lõppeda. Nähtudeks võivad olla väljendunud väsimus, nõrkus ja/või pööritustunne või väljaheite värvuse muutus.
- **Valu suus, hammastes ja (või) lõualuus, turse või mitteparanevad haavandid suus või lõualuus, eritis, tuimus- või raskustunne lõualuus, hammaste logisemine: aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st). Need võivad olla lõualuu kahjustuse (osteonekroosi) sümptomid. Teavitage otsekohe oma arsti ja hambaarsti, kui teil tekivad sellised sümptomid ravi ajal ZALTRAP'iga või pärast ravi lõppu.
- **Soolesina mulgustumine** (nimetatakse ka seedetrakti perforatsiooniks): **aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st), see on auk maos, söögitorus, peensooles või jämesooles. See võib surmaga lõppeda. Nähtudeks võivad olla valu maos, oksendamine, palavik või külmavärinad.
- **Siseorganite ja naha või teiste kudede vahelised ühendused või ühenduskäigud kehas** (nimetatakse ka fistuliks): **sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st), see on ebaharilik torulaadne ühendus või ühenduskäik, mis võib tekkida näiteks peensoole ja naha vahel. Mõnikord võib teil

tekkida, sõltuvalt tekkekohast, ebaharilik eritis selles kohas. Kui te ei ole kindel milleski, pidage nõu oma arstiga.

- **Kõrge vererõhk** (nimetatakse ka hüpertensiooniks): **väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st), see võib tekkida või süveneda. Kontrollimata vererõhk võib põhjustada insuldi, südame ja neerude probleemide teket. Arst kontrollib teie vererõhku kogu ravi vältel.
- **Südamepuudulikkus** (nimetatakse ka kardiaalseks puudulikkuseks); **aeg-ajalt** (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st); nähud on muuhulgas õhupuudus pikali heites või pingutusel, ülemäärane väsimus või jalgade turse.
- **Arteri umbumine veretrombiga** (nimetatakse ka arteriaalseks trombemboolseks juhtumiks): **sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st), see võib põhjustada insuldi või südameataki. Nähtudeks võivad olla valu või raskustunne rindkeres, ootamatu tuimus või nõrkus näos, kätes või jalgades. Muud nähud võivad olla segasus, probleemid nägemise, kõndimise, koordineerimise või tasakaaluga või kõnelemise või arusaamatu kõnega.
- **Veeni umbumine veretrombiga** (nimetatakse ka venoosseks trombemboolseks juhtumiks): **sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st), sealhulgas ka veretrombid kopsudes või jalgades. Nähtudeks võivad olla valu rindkeres, köha, hingeldus, hingamisraskus või veriköha. Muudeks nähtudeks võivad olla turse ühes või mõlemas jalas, valu või hellus ühes või mõlemas jalas seistes või kõndides, kahjustatud jala nahatemperatuuri muutus, punetus või naha värvuse muutus kahjustatud jalal või nähtavate veenide kohal.
- **Valk uriinis** (nimetatakse ka proteiinuuriaks): **väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st), seda esineb väga sageli uuringutulemustes. Sealhulgas võib olla jalgade või kogu keha turse ja võib olla seotud neeruhaigusega.
- **Valgete vereliblede arvu vähenemine** (nimetatakse ka neutropeeniaks): **väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st), see võib põhjustada tõsiseid infektsioone. Arst määrab regulaarselt kogu ravi vältel teile vereanalüüse, et kontrollida valgete vererakkude arvu. Kui valgete vererakkude arv on liiga madal, võib arst määrata ka ravimit, mida nimetatakse G-CSF, et vältida tüsistuste teket. Infektsiooni nähtudeks võivad olla palavik, külmavärinad, köha, põletav tunne urineerimisel või lihasvalu. Ravi ajal selle ravimiga peate tihti mõõtma oma kehatemperatuuri.
- **Kõhulahtisus ja dehüdratsioon: väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st) kõhulahtisus ja **sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st) dehüdratsioon, raskekujuline kõhulahtisus ja oksendamine võivad põhjustada liigset vedelikukadu (nimetatakse dehüdratsiooniks) ja kehasoolade (elektrolüüdid) kadu. Nähuks võib olla pööratud tunne, eriti püsti tõusmisel. Te peate võib olla minema haiglasse ravile. Arst annab teile kõhulahtisuse ja oksendamise peatamiseks või raviks ravimeid.
- **Allergilised reaktsioonid: sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st), need võivad tekkida mõne minuti jooksul pärast infusiooni. Allergilise reaktsiooni nähud võivad olla lööve või sügelus, nahapunetus, pööratud tunne või minestamine, hingeldus, raskustunne rindkeres või kõris või näoturse. Rääkige kohe oma arstile või meditsiiniõele kui teil tekib mõni nendest nähtudest infusiooni ajal või varsti pärast infusiooni ZALTRAP'iga.
- **Aeglaselt või mitteparanevad haavad: aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st), haavad, mis paranevad või sulguvad aeglaselt või pärast paranemist uuesti avanevad. Arst peatab ravi selle ravimiga vähemalt 4 nädalat enne plaanitavat kirurgilist protseduuri ja kuni haava täieliku paranemiseni.
- **Närvisüsteemi kahjustavad kõrvaltoimed** (nimetatakse ka posterioorseks reversiibelseks entsefalopaatiatä sündroomiks): **aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st), nähud võivad olla peavalu, nägemismuutused, segasus või tõmblused koos vererõhu tõusuga või ilma.

Kui teil tekib mistahes ülalnimetatud kõrvaltoimetest, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- valgete vereliblede arvu vähenemine (leukopeenia)
- teatud vererakkude arvu vähenemine, mis aitavad verel hüübida (trombotsütopeenia)
- söögiisu vähenemine
- peavalu
- ninaverejooks
- häälemuutus, nt hääle muutumine kähedaks
- hingamisraskus
- valulikud haavandid suuõõnes
- valu maos
- keemiaraviga kaasuv käte ja jalgade turse ja tuimus (nimetatakse palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroomiks)
- väsimustunne või nõrkus
- kehakaalu langus
- neeruprobleem koos kreatiniini tõusuga (neerutalitluse näitaja)
- maksaprobleem koos maksaensüümide taseme tõusuga

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kuseteede infektsioon
- ninasisene ja neelu piirkonna põletik
- valu suus või neelus
- nohu
- hemorroidid, verejooks või valu pärakus
- põletik suus
- hambavalu
- nahavärvuse muutused.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- valgusisalduse suurenemine uriinis, kolesteroolisisalduse suurenemine veres ja vedeliku kogunemisest tingitud turse (ödeem; nimetatakse ka nefrootiliseks sündroomiks)
- veretrombid väga väikestes veresoontes (nimetatakse ka trombootiliseks mikroangiopaatiaks).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- veresoonesina laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ZALTRAP'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Info ZALTRAP'i säilitamise ja kasutusaja, lahjendamisjärgse ja valmislahuse kohta, on selle infolehe lõpus „Praktiline teave tervishoiutöötajatele ZALTRAP 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi valmistamise ja käsitlemise kohta“.

Ärge kasutage ZALTRAP'it kui vialis või infusioonikotis täheldate nähtavaid osakesi või värvi muutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ZALTRAP sisaldab

- Toimeaine on aflibertsept. Üks ml kontsentradi sisaldab 25 mg aflibersepti. Üks 4 ml kontsentradi vial sisaldab 100 mg aflibertsepti. Üks 8 ml kontsentradi vial sisaldab 200 mg aflibertsepti.
- Teised abiained on: sahharoos, naatriumkloriid, naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, polüsorbaat 20, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, naatriumdiveinikfosfaat monohüdraat, naatriumhüdrosiid ja/või vesinikkloriidhape ja süstevesi.

Kuidas ZALTRAP välja näeb ja pakendi sisu

ZALTRAP on infusioonilahuse kontsentradi (steriilne kontsentradi). Kontsentradi on läbipaistev, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

- 4 ml kontsentradi on 5 ml läbipaistvas boorsilikaadist klaasvialis (I tüüp), millel on äärisega sulgur eemaldatava katte ja kaetud sulgurkettaga. Pakendis on 1 vial või 3 viali.
- 8 ml kontsentradi on 10 ml läbipaistvas boorsilikaadist klaasvialis (I tüüp), millel on äärisega sulgur eemaldatava katte ja kaetud sulgurkettaga. Pakendis on 1 vial.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

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

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 (0) 20 245 4000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

PRAKTILINE TEAVE TERVISHOIUTÖÖTAJATELE ZALTRAP 25 mg/ml INFUSIOONILAHUSE KONTSENTRAADI VALMISTAMISE JA KÄSITLEMISE KOHTA

Täiendav teave kasutajale lõikude 3 ja 5 kohta.

Enne infusioonilahuse valmistamist on oluline läbi lugeda kogu teave protseduuri kohta.

ZALTRAP on steriilne, konservandivaba ja apürogeenne kontsentraat, mistõttu peab infusioonilahust valmistama tervishoiutöötaja järgides ohutusnõudeid ja kasutades aseptilist tehnikat.

ZALTRAP'i tuleb käsitleda ettevaatusega, kasutada tõmbekappi, isiklikke kaitsevahendeid (nt kindad) ja järgida valmistamisprotseduure.

Infusioonilahuse valmistamine

- Enne kasutamist kontrollige ZALTRAP'i välimust. Kontsentraadilahus peab olema läbipaistev ja osakestevaba.
- Tõmmake viaalist patsiendile vajalik kogus ZALTRAP'i kontsentraati. Infusioonilahuse valmistamiseks võib kuluda rohkem kui üks viaal.
- Lahjendage manustamiseks vajalik kogus 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahusega või 5% glükoosilahusega. ZALTRAP intravenoosses valmisinfusioonilahuses peab aflipertsepti kontsentratsioon olema vahemikus 0,6 mg/ml...8 mg/ml.
- Kasutada tuleb PVC-d sisaldavaid DEHP infusioonikotte või polüolefiininfusioonikotte.
- Enne manustamist tuleb kontrollida valmislahuse välimust osakeste ja värvuse suhtes. Kui esinevad tahked osakesed või värvus on muutunud, tuleb lahus ära visata.
- ZALTRAP on ühekordselt kasutatavas viaalis. Pärast viaali esmast avamist ei tohi seda rohkem kasutada. Kasutamata kontsentraat tuleb ära visata.

Kõlblikkusaeg pärast infusioonikotis lahjendamist

Ravimi kasutamisaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja 8 tunni jooksul 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Manustamisviis

ZALTRAP'i tohib manustada ainult veenisisesel infusioonina 1 tunni jooksul. Lahjendamata ZALTRAP'i kontsentraati ei tohi manustada veenisisesel süsti või boolusena, sest ZALTRAP'i kontsentraat on hüperosmolaalne (1000 mOsmol/kg). ZALTRAP'i ei tohi manustada intravitreaalse süstena (vt pakendi infoleht lõik 2).

Iga viaal infusioonilahuse kontsentraadiga on ainult ühekordseks kasutamiseks (üheannuseline).

Lahjendatud ZALTRAP'i lahust tuleb manustada infusioonikomplektiga, millel on 0,2 mikroniline polüeetersulfoonfilter.

Infusioonikomplekt peab sisaldama vähemalt ühte järgnevatest materjalidest:

- polüvinüülkloriid (PVC), mis sisaldab bis(2-etiülheksüül)ftalaati (DEHP)
- DEHP vaba PVC, mis sisaldab trioktültrimellitaati (TOTM)
- polüpropüleen
- polüetüleeniga ääristatud PVC

- polüuretaan

Ei tohi kasutada polüvinüülideenfluoriidist (PVDF) või nailonist valmistatud filtreid.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.