

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZALTRAP 25 mg/ml prodott ikkonċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wiehed tal-prodott ikkonċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 25 mg aflibercept\*.

Kunjett wiehed ta' 4 ml ta' konċentrat fih 100 mg ta' aflibercept.

Kunjett wiehed ta' 8 ml ta' konċentrat fih 200 mg ta' aflibercept.

\* Aflibercept huwa magħmul fl-ovarju tal-ħamster Ċiniż fis-sistema mammifera ta' espressjoni (CHO) K-1 b'eknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf :

Kull kunjett ta' 4 ml fih 0.484 mmol ta' sodium, li huwa 11.118 mg ta' sodium u kunjett ta' 8 ml fih 0.967 mmol ta' sodium, li huwa 22.236 mg ta' sodium.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Prodott ikkonċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Il-prodott ikkonċentrat huwa ċar u bla kulur sa isfar ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ZALTRAP flimkien ma' kimoterapija b'irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) huwa indikat fl-adulti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum (MCRC) li hu rezistenti għal jew kompli żviluppa wara kura li fiha oxaliplatin.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

ZALTRAP għandu jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali antineoplastiċi.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' ZALTRAP, mogħtija bħala infużjoni fil-vina fuq perijodu ta' siegħa, hija ta' 4 mg /kg tal- piż tal-ġisem, segwit mill-kors FOLFIRI. Dan huwa kkunsidrat bħala ciklu wiehed ta' kura.

Il-kors FOLFIRI li għandu jintuża huwa irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> infużjoni ġol-vina fuq perijodu ta' 90 minuta u folinic acid (dl racemic) 400 mg/m<sup>2</sup> infużjoni ġol-vina fuq perijodu ta' sagħtejn fl-istess ħin fl-ewwel jum billi tintuża linja Y, segwit minn 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m<sup>2</sup> bolus ġol-vina, segwit minn 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> infużjoni kontinwa intravenali fuq perijodu ta' 46 siegħa.

Iċ-ċiklu ta' kura jiġi ripetut kull ġimagħtejn.

Il-kura b'ZALTRAP għandha titkompla sakemm il-marda tiżviluppa aktar jew ikun hemm tossiċità inaċċettabbli.

*Aġġustament fid-doża*

ZALTRAP għandu jitwaqqaf jekk ikun hemm (ara sezzjoni 4.4):

- Emorraġija severa
- Perforazzjoni gastrointestinali (GI)
- Formazzjoni ta' fistula
- Pressjoni għolja li mhix ikkontrollata tajjeb b'terapija kontra l-pressjoni għolja jew stat ta' krizi ta' pressjoni għolja jew enċefalopatija minhabba pressjoni għolja
- Insuffiċjenza kardijaka u tnaqqis fil-frazzjoni tad-demem li tiġi mitfugħa
- Avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji (ATE)
- Episodji tromboemboliċi fil-vini tal-grad 4 (inkluż emboliżmu pulmonari)
- Sindromu nefrotiku jew mikroanġjopatija trombotika (TMA)
- Reazzjonijiet severi ta' sensitività eċċessiva (li jinkludu bronkospazmu, qtugħ ta' nifs, anġjoedema, u anafilassi) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)
- Fejqan kompromess tal-feriti li jeħtieġ intervent mediku
- Sindromu ta' enċefalopatija posterjuri u riversibbli (PRES) (magħruf ukoll bħala sindromu ta' lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli (RPLS))

ZALTRAP għandu jiġi mwaqqaf temporanjament għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel il-kirurgija elettiva (ara sezzjoni 4.4).

<b>Dewmien fil-Kura jew modifika fid-doża ta' ZALTRAP/FOLFIRI</b>	
Newtropsenja jew tromboċitopenja (Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)	L-amministrazzjoni ta' ZALTRAP/FOLFIRI għandha tiġi ttardjata sakemm l-għadd ta' newtrofili jkun $\geq 1.5 \times 10^9/L$ jew l-għadd ta' plejtlits ikun $\geq 75 \times 10^9/L$ .
Newtropsenja bid-deni jew sepsis newtropsenika	Id-doża ta' irinotecan għandha tkun imnaqqsa b'15-20% fiċ-ċikli sussegwenti.  Jekk ikun hemm rikorrenza, id-doži ta' 5-FU mogħtija bħala bolus u bħala infużjoni għandhom ukoll jiġu mnaqqsa b'20% fiċ-ċikli sussegwenti.  Jekk ikun hemm rikorrenza wara li d-doži ta' irinotecan u 5-FU jkunu mnaqqsa, wieħed jista' jikkunsidra t-tnaqqis tad-doża ta' ZALTRAP sa 2 mg/kg.  L-użu ta' <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> (G-CSF) jista' jiġi kkunsidrat.
Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal ZALTRAP li jvarjaw minn ħfief għal moderati (inkluż fwawar, raxx, urtikarja, u ħakk) (Ara sezzjoni 4.4)	L-infużjoni għandha tkun temporanjament imwaqqfa sakemm ir-reazzjoni tispicċa. Kura bil-kortikosteroidi u/jew anti-istaminiċi tista' tintuża kif huwa indikat klinikament.  Kura minn qabel bil-kortikosteroidi u/jew anti-istaminiċi tista' tiġi kkunsidrata fiċ-ċikli sussegwenti.
Reazzjonijiet severi ta' sensitività eċċessiva (li jinkludu bronkospazmu, qtugħ ta' nifs, anġjoedema, u anafilassi) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)	ZALTRAP/FOLFIRI għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija medika xierqa.
<b>Dewmien fil-Kura u modifika fid-doża ta' ZALTRAP</b>	
Pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.4)	ZALTRAP għandu jitwaqqaf temporanjament sakemm il-pressjoni għolja tiġi kkontrollata.  F'każ ta' ipertensjoni li mil-lat mediku tkun sinifikanti jew

	severa u li sseħħ b'mod ripetut minkejja l-aħjar kura possibbli, Zaltrap għandu jiġi mwaqqaf sakemm l-ipertensjoni tkun ikkontrollata u d-doża tiġi mnaqqsa għal 2 mg/kg fiċ-ċikli sussegwenti.
Protejnurja (ara sezzjoni 4.4)	ZALTRAP għandu jkun imwaqqaf meta jkun hemm protejnurja $\geq 2$ grammi għal kull 24 siegħa u jerga' jinghata meta protejnurja $< 2$ grammi kull 24 siegħa.  Jekk ikun hemm rikorrenza, il-kura għandha tiġi mwaqqfa sakemm $< 2$ grammi kull 24 siegħa u mbagħad id-doża titnaqqas sa 2 mg/kg.
<b>Doża ta' FOLFIRI modifikata meta jintuża flimkien ma' ZALTRAP</b>	
Stomatite severa u s-sindromu Palmar-Plantar erythrodysesthesia	Il-bolus ta' 5-FU għandu jiġi mnaqqas u d-doża tal-infuzjoni mnaqqsa b'20 %.
Dijarea severa	Id-doża ta' irinotecan għandha tkun imnaqqsa b'15-20%.  Jekk jerga' jkun hemm dijarea severa wara ċiklu sussegwenti, id-doża bolus u l-infuzjoni ta' 5-FU għandhom wkoll jitnaqqsu b'20%.  Jekk dijarea severa tippersisti anke wara t-tnaqqis taż-żewġ doži, FOLFIRI għandu jitwaqqaf u ma jibqax jintuża aktar.  Kura bi prodotti mediċinali kontra d-dijarea u rijidratazzjoni jistgħu jintużaw kif meħtieġ.

Għal tossiċitajiet addizzjonali relatati ma' irinotecan, 5-FU, jew folinic acid, irreferi għas-sommarju kurrenti tal-karatteristiċi tal-prodott rispettiv.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Fl-istudju prinċipali MCRC, 28.2 % tal-pazjenti kellhom bejn  $\geq 65$  u  $< 75$  sena u 5.4 % tal-pazjenti kellhom  $\geq 75$  sena. L-ebda aġġustament fid-doża ta' ZALTRAP mhi meħtieġa f' nies anzjani.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Ma saru l-ebda studji formali ta' ZALTRAP f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Dejta klinika tissuggerixxi li l-ebda bidla fid-doża ta' aflibercept mhi meħtieġa f' pazjenti b'indeboliment hafif għal moderat tal-fwied. M'hemmx tagħrif dwar l-għoti ta' aflibercept lill-pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

#### *Indeboliment renali*

Ma saru l-ebda studji formali ta' ZALTRAP f' pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2). Dejta klinika tissuggerixxi li l-ebda bidla fid-doża inizjali mhi meħtieġa f' pazjenti b'indeboliment hafif għal moderat tal-kliwi. Hemm tagħrif limitat hafna dwar pazjenti b'indeboliment renali sever, għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom jiġu kkurati bl-attenzjoni.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemmx użu rilevanti ta' ZALTRAP fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' kanċer metastatiku tal-kolorektum.

#### Metodu ta' kif għandu jinghata

ZALTRAP għandu jinghata biss bħala infuzjoni fil-vina fuq siegħa. Minhabba l-iperosmolalità (1000 mOsmol/kg) tal-konċentrat ZALTRAP, il-konċentrat ZALTRAP mhux dilwit m'għandux jinghata bħala bolus ġol-vina. ZALTRAP m'għandux jinghata bħala injezzjoni intravitreali (ara sezzjonijiet 4.3

u 4.4).

Kull kunjett ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jintuża darba (doża waħda) biss.

*Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali*

Għall-istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-għoti u dwar is-settijiet tal-infużjoni għall-għoti, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għal aflibercept jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Użu fl-għajnejn jew intravitreali minhabba n-natura iperosmolari ta' ZALTRAP (ara sezzjoni 4.4).

Għal kontraindikazzjonijiet relatati mal-komponenti ta' FOLFIRI (irinotecan, 5-FU, u folinic acid), irreferi għas-sommarju kurrenti tal-karatteristiċi tal-prodott rispettiv.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Emorraġija

Ġiet irrapportata zieda fir-riskju ta' emorraġija, inklużi avvenimenti emorraġiċi serji u xi kultant fatali f'pazjenti kkurati b'aflibercept (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' fsada gastrointestinali u fsada severa oħra. Aflibercept m'għandux jingħata lil pazjenti b'emorraġija severa (ara sezzjoni 4.2).

It-trombocitopenja ġiet irrapportata f'pazjenti ikkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI. Huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ tal-għadd komplet tad-demem (CBC) mal-plejtlits fil-linja bażi, qabel il-bidu ta' kull ċiklu ta' aflibercept, u kif klinikament ikun meħtieġ. L-amministrazzjoni ta' ZALTRAP/FOLFIRI għandha tiġi ttardjata sakemm l-għadd ta' plejtlits ikun  $\geq 75 \times 10^9/L$  (ara sezzjoni 4.2).

#### Perforazzjoni gastro-intestinali

Perforazzjoni gastro-intestinali inkluż perforazzjoni gastro-intestinali fatali kienet rrapportata f'pazjenti kkurati b'aflibercept (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' perforazzjoni gastro-intestinali. It-trattament b'aflibercept għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom perforazzjoni gastro-intestinali (ara sezzjoni 4.2).

#### Formazzjoni ta' fistula

Kien hemm formazzjoni ta' fistula f'siti gastrointestinali u f'siti mhux gastrointestinali f'pazjenti kkurati b'aflibercept (ara sezzjoni 4.8).

It-trattament b'aflibercept għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw fistula (ara sezzjoni 4.2).

#### Pressjoni għolja

Ġiet osservata zieda fir-riskju ta' pressjoni għolja tal-grad 3-4 (inklużi pressjoni għolja u każ wieħed ta' pressjoni għolja essenzjali) f'pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI (ara sezzjoni 4.8).

Pressjoni għolja li tkun preżenti minn qabel għandha tkun ikkontrollata tajjeb qabel ma tinbeda l-kura b'aflibercept. Jekk il-pressjoni għolja ma tkunx tista' tiġi kkontrollata b'mod xieraq, il-kura b'aflibercept m'għandhiex tinbeda. Huwa rakkomandat li l-pressjoni tad-demem tkun immonitorjata kull ġimagħtejn, inkluż qabel kull amministrazzjoni jew kif ikun indikat klinikament waqt il-kura b'aflibercept. Fil-każ ta' pressjoni għolja waqt il-kura b'aflibercept, il-pressjoni tad-demem għandha tiġi kkontrollata b'terapija xierqa kontra l-pressjoni għolja u l-pressjoni tad-demem għandha tiġi

mmonitorjata regolarment. F'każ ta' ipertensjoni li mil-lat mediku tkun sinifikanti jew severa u li sseħħ b'mod ripetut minkejja l-aħjar kura possibbli, aflibercept għandu jiġi mwaqqaf sakemm l-ipertensjoni tkun ikkontrollata u d-doża ta' aflibercept għandha titnaqqas għal 2 mg/kg fiċ-ċikli sussegwenti.. Aflibercept għandu jitwaqqaf għal kollox jekk il-pessjoni għolja ma tkunx tista' tiġi kkontrollata tajjeb b'kura xierqa kontra l-pessjoni għolja jew b'tnaqqis fid-doża ta' aflibercept jew jekk ikun hemm kriżi ipertensiva jew enċefalopatija ipertensiva (ara sezzjoni 4.2).

Pressjoni għolja tista' taggrava mard kardjovaskulari li jista' jkun preżenti. Wieħed għandu joqgħdod attent meta jiġu kkurati pazjenti b'ZALTRAP u dawn ikollhom storja ta' mard kardjovaskulari klinikament sinifikanti bħal mard tal-arterji koronali, jew insuffiċjenza tal-qalb kongestiva. Pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva NYHA klassi III jew IV m'għandhomx jiġu kkurati b'ZALTRAP.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jipromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata ZALTRAP, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pessjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

Insuffiċjenza kardijaka u tnaqqis fil-frazzjoni tad-demem li tiġi mitfugħa

Insuffiċjenza kardijaka u tnaqqis fil-frazzjoni tad-demem li tiġi mitfugħa ġew irrapportati f'pazjenti ttrattati b'ZALTRAP. Wieħed irid jikkunsidra li b'mod perijodiku għandha ssir evalwazzjoni fil-linja bażi tal-funzjoni tal-ventriklju tax-xellug. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza kardijaka u tnaqqis fil-frazzjoni tad-demem li tiġi mitfugħa. ZALTRAP għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom insuffiċjenza kardijaka u tnaqqis fil-frazzjoni tad-demem li tiġi mitfugħa

Avvenimenti trombotiċi u embolitiċi

Avvenimenti tromboembolitiċi arterjali (ATE)

ATE (inkluż attakk temporanju ta' iskemija, inċident ċerebrovaskulari, anġina pectoris, trombus intrakardijaku, infart mijokardijaku, emboliżmu arterjali, u kolite iskemika) ġew osservati f'pazjenti kkurati b'aflibercept (ara sezzjoni 4.8).

Il-kura b'aflibercept għandha titwaqqaf f'pazjenti li jkollhom ATE (ara sezzjoni 4.2).

Avvenimenti venużi avvenimenti tromboembolitiċi (VTE)

VTE inkluż trombożi tal-vini (DVT) u emboliżmu pulmonari (kultant fatali) kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'aflibercept (ara sezzjoni 4.8).

ZALTRAP għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom avvenimenti tromboembolitiċi (inkluż emboliżmu pulmonari) li huma ta' riskju għall-ħajja (Grad 4) (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti bi Grad 3 DVT għandhom jiġu ttrattati b'terapija kontra l-koagulazzjoni kif indikat klinikament, u l-kura b'aflibercept għandha titkompli. Fil-każ ta' rikorrenza, minkejja terapija xierqa kontra l-koagulazzjoni, il-kura b'aflibercept għandha titwaqqaf. Pazjenti b'avvenimenti tromboembolitiċi ta' Grad 3 jew inqas jeħtieġu li jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Protejnurja

Protejnurja severa, sindromu nefrotiku, u mikroanġjopatija trombotika (TMA) ġew osservati f'pazjenti kkurati b'aflibercept (ara sezzjoni 4.8).

Il-protejnurja għandha tiġi mmonitorjata permezz ta' test b'dipstick fl-awrina u/jew analiżi tal-proporzjon tal-proteini u l-kreatinina fl-awrina (UPCR) għall-bidu jew l-aggravar tal-protejnurja qabel kull amministrazzjoni ta' aflibercept. Pazjenti b' dipstick ta'  $\geq 2+$  għall-proteini jew UPCR  $> 1$  jew proporzjon ta' proteina/kreatinina (PCR)  $> 100$  mg/mmol għandhom jiġbru l-urina matul 24 siegħa.

L-amministrazzjoni ta' aflibercept għandha tkun imwaqqfa meta jkun hemm  $\geq 2$  grammi ta' protejnurja/24 siegħa u terġa' tinbeda meta l-protejnurja tkun  $< 2$  grams/24 siegħa. Jekk ikun hemm

rikorrenza, l-amministrazzjoni għandha tkun sospiża sakemm ikun hemm <2 grams/24 siegħa u mbagħad id-doża titnaqqas għal 2 mg/kg. Il-kura b'aflibercept għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sindromu nefrotiku jew TMA (ara sezzjoni 4.2).

#### Newtropaenja u kumplikazzjonijiet newtropaeniċi

Kien hemm inċidenza oġġla ta' kumplikazzjonijiet newtropaeniċi (newtropaenja bid-deni u infezzjoni newtropaenika) f'pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI (ara sezzjoni 4.8).

Il-monitoraġġ tal-għadd komplet tad-demem (CBC) flimkien mal-għadd differenzjali huwa rakkomandat fil-linja bażi u qabel il-bidu ta' kull ċiklu ta' aflibercept. L-amministrazzjoni ta' ZALTRAP/FOLFIRI għandha tiġi ttardjata sakemm l-għadd ta' newtrofili jkun  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  (ara sezzjoni 4.2). L-użu terapewtiku ta' G-CSF fl-ewwel darba li jkun hemm newtropaenja ta' grad  $\geq 3$  u profilassi sekondarja jista' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li jistgħu jkollhom riskju akbar għal kumplikazzjonijiet tan-newtropaenja.

#### Dijarea u desidratazzjoni

Giet osservata inċidenza oġġla ta' dijarea severa f'pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jsir aġġustament fid-doża ta' FOLFIRI (ara sezzjoni 4.2), jingħataw prodotti mediċinali kontra d-dijarea, u reidratazzjoni tinbeda kif meħtieġ.

#### Sensittività eċċessiva

Fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva kienu rrapportati f'pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI (ara sezzjoni 4.8).

Fil-każ ta' reazzjoni severa ta' sensittività eċċessiva (inkluż bronkospazmu, qtugħ ta' nifs, anġjoedema, u anafilassi), aflibercept għandu jitwaqqaf u jinbdew miżuri mediċi xierqa (ara sezzjoni 4.2).

Fil-każ ta' reazzjoni hafifa għal moderata ta' sensittività eċċessiva għal ZALTRAP (inkluż fwawar, raxx, urtikarja, u ħakk), aflibercept għandu jkun temporanjament imwaqqaf sakemm ir-reazzjoni tkun solvuta. Kura bil-kortikosteroidi u/jew anti-istaminiċi tista' tinbeda kif indikat klinikament. Kura minn qabel bil-kortikosteroidi u/jew anti-istaminiċi tista' tiġi kkunsidrata fiċ-ċikli sussegwenti (ara sezzjoni 4.2). Għandha tintuża l-kawtela meta pazjenti li qabel kellhom reazzjonijiet ta' sensittività ma jithallewx fuq u jitneħħew mill-kura għax reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva rikorrenti kienu osservati f'xi pazjenti minkejja l-profilassi, inkluż kortikosteroidi.

#### Fejqan kompromess tal-feriti

Aflibercept telf il-fejqan tal-feriti fil-mudelli ta' annimali (ara sezzjoni 5.3).

Il-potenzjal għal fejqan kompromess tal-feriti (qsim fil-ferita, tnixxija anastomotika) kienet irrappurtata b'aflibercept (ara sezzjoni 4.8).

Aflibercept għandu jiġi sospiż għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel il-kirurgija elettiva.

Huwa rakkomandat li aflibercept ma jinbediex għal mill-inqas 4 ġimgħat wara kirurgija maġġuri u mhux qabel mal-feriti kirurġiċi jkunu kompletament imfejqa. Fil-każ ta' kirurgija minuri bħal tqeghid tal-punt ċentrali ta' aċċess għal vina, bijopsija, u l-qliġ tas-sniien, aflibercept jista' jinbeda/jerġa' jinbeda ladarba l-feriti kirurġiċi jkunu kompletament imfejqa. Aflibercept għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'fejqan kompromess tal-feriti u li jkollhom bżonn intervent mediku (ara sezzjoni 4.2).

#### Osteonekrozi tax-xedaq (ONX)

Ġew irrappurtati każijiet ta' ONX f'pazjenti bil-kancer ittrattati b'Zaltrap, fejn hafna minnhom kienu diġà rċevew jew kienu qed jirċievu fl-istess ħin trattament bil-bisphosphonates mogħtija minn ġol-vini, li għal dawn l-ONX huwa riskju identifikat. Wiehed għandu juża l-kawtela meta Zaltrap u l-bisphosphonates mogħtija minn ġol-vini jingħataw fl-istess ħin jew wara xulxin.

Proċeduri invasivi dentali huma wkoll fatturi ta' riskju identifikati. Wieħed għandu jaħseb għal eżaminazzjoni dentali u miżuri xierqa ta' dentistrija ta' prevenzjoni qabel ma jibda t-trattament b'Zaltrap. Jekk ikun possibbli, proċeduri invasivi dentali għandhom jiġu evitati f'pazjenti li rċevew qabel jew li qed jirċievu bisphosphonates mogħtija minn ġol-vini (ara sezzjoni 4.8).

#### Sindromu ta' enċefalopatija posterjuri u reversibbli (PRES)

PRES ma kienx irrappurtat fl-istudju prinċipali ta' fażi III tal-pazjenti b'MCRC. Fi studji oħrajn, PRES kien irrappurtat f'pazjenti kkurati b'aflibercept bħala monoterapija u flimkien ma' kimoterapiji oħra (ara sezzjoni 4.8).

PRES jista' jippreżenta bi stat mentali mibdul, aċċessjoni, dardir, rimettar, uġiġħ ta' ras, jew disturbi fil-vista. Id-dijanjozi ta' PRES hija kkonfermata mill-Magnetic Resonance Imaging tal-moħħ (MRI).

Aflibercept għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw PRES (ara sezzjoni 4.2).

#### Anzjani

Pazjenti anzjani  $\geq 65$  sena kellhom riskju oġħla ta' dijarea, sturdament, astenja, telf ta' piż u desidratazzjoni. Il-monitoraġġ bir-reqqa huwa rakkomandat biex wieħed jinduna malajr u jittratta s-sinjali u s-sintomi ta' dijarea u desidratazzjoni u jiġi mċekken ir-riskju potenzjali (ara sezzjoni 4.8).

#### Indeboliment renali

Hemm dejta limitata disponibbli għall-pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi u li ġew kkurati b'aflibercept. L-ebda aġġustament tad-doża mhi meħtieġa għal aflibercept (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

#### L-istatus tal-prestazzjoni u morbiditajiet

Pazjenti bi status ta' prestazzjoni ECOG  $\geq 2$  jew li għandhom morbiditajiet sinifikanti jistgħu jkollhom riskju akbar għal riżultat kliniku fqir u għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal deterjorament kliniku kmieni.

#### L-użu intravitreali bla riċetta tat-tabib

ZALTRAP huwa soluzzjoni iperosmolali, li mhix kompatibbli mal-ambjent ġewwa l-għajnejn. ZALTRAP m'għandux jingħata bħala injezzjoni intravitreali (ara sezzjoni 4.3).

#### ZALTRAP fih sodium

Dan il-prodott mediċinali fih sa 22 mg ta' sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 1.1 % tat-teħid massimu ta' kuljum ta' 2 g ta' sodium għal adult irrakkomandat mid-WHO.

#### Traċċabilità

Sabiex titjib it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li ngħata għandhom jitniżżlu b'mod ċar.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni u paraguni bejn studji ma żvelaw xi interazzjoni farmakokinetika bejn aflibercept u r-reġim FOLFIRI.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ**

#### Nisa li jistgħu jgħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li jgħorġu tqal waqt li jkunu qed jieħdu ZALTRAP, u għandhom jkunu infurmati dwar il-periklu potenzjali għall-fetu. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal u rġiel fertili għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa minimu ta' 6 xhur wara l-aħħar doża tat-trattament.

#### Tqala

M'hemm l-ebda dejta mill-użu ta' aflibercept f'nisa tqal. Studji fl-animali wrew tossiċità riproduttiva



(ara sezzjoni 5.3). Peress li anġjoġenesi hija importanti għall-iżvilupp tal-fetu, l-inibizzjoni ta' anġjoġenesi wara li jingħata ZALTRAP tista' twassal għal effetti ħżiena fuq it-tqala. ZALTRAP għandu jintuża biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali waqt it-tqala. Jekk il-pazjenta tinqabad tqila waqt li qed tiegħu ZALTRAP, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

#### Treddiġh

Ma sarux studji biex jiġi evalwat l-effett ta' ZALTRAP fuq il-produzzjoni tal-ħalib, il-preżenza tiegħu fil-ħalib tal-omm jew l-effetti tiegħu fuq it-tarbija li tkun qed terda'.

Mhux magħruf jekk aflibercept johroġx fil-ħalib tal-omm. Ir-riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda' ma jistax jiġi eskluż. Trid tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddiġh jew jekk titwaqqafx/ma tittehidtx it-terapija ZALTRAP filwaqt li jiġi kkunsidrat l-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

#### Fertilità

Il-fertilità maskili u femminili x'aktarx tkun kompromessa waqt il-kura b'aflibercept bbażat fuq studji fix-xadini (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

ZALTRAP m'għandu l-ebda effett jew effett negligibli fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk pazjenti jesperjenzaw sintomi li jaffettwaw l-viżjoni jew il-konċentrazzjoni tagħhom, jew l-abbiltà tagħhom biex jirreaġixxu, dawn għandhom jingħataq parir biex ma jsuqux jew iħaddmu magni (ara sezzjoni 4.8).

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' ZALTRAP flimkien ma' FOLFIRI ġiet evalwata f' 1216-il pazjent li kienu kkurati qabel għal kanċer metastatiku tal-kolorektum, li minnhom 611 pazjent kienu kkurati b'ZALTRAP 4mg/kg kull ġimagħtejn (ċiklu wiehed) u 605 pazjenti kienu kkurati bil-plaċebo/FOLFIRI fl-istudju tal-fażi III. Il-pazjenti rċevew medja ta' 9 ċikli tal-kors ZALTRAP/FOLFIRI.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (il-grad kolla,  $\geq 20\%$  inċidenza) irrappurtaw inċidenza mill-inqas  $2\%$  akbar għall-kors ZALTRAP/FOLFIRI meta mqabbel mal-kors plaċebo/FOLFIRI; dawn kienu, f'ordni fejn l-iktar frekwenti jiġi l-ewwel, lewkopenja, dijarea, newtopenija, protejnurja, żieda fl-aspartate aminotransferase (AST), stomatite, għeja, tromboċitopenja, żieda fl-alanine aminotransferase (ALT), pressjoni għolja, telf fil-piż, tnaqqis fl-aptit, epistassi, uġiġh addominali, disfonija, żieda fil-krejatina fis-serum, u uġiġh ta' ras (ara Tabella 1).

L-aktar reazzjonijiet komuni rrappurtati tal-grad 3-4 ( $\geq 5\%$  inċidenza) urew inċidenza mill-inqas  $2\%$  akbar għall-kors ZALTRAP/FOLFIRI meta mqabbel mal-kors plaċebo/FOLFIRI; dawn kienu, f'ordni fejn l-iktar frekwenti jiġi l-ewwel, newtopenja, dijarea, pressjoni għolja, lewkopenja, stomatite, għeja, protejnurja, u astenja (ara Tabella 1).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti li wasslu għal twaqqif permanenti f' $\geq 1\%$  tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI kienu disturbi vaskulari ( $3.8\%$ ) inkluż pressjoni għolja ( $2.3\%$ ), infezzjonijiet ( $3.4\%$ ), astenja/għeja ( $1.6\%$ ,  $2.1\%$ ), dijarea ( $2.3\%$ ), desidratazzjoni ( $1\%$ ), stomatite ( $1.1\%$ ), newtopenija ( $1.1\%$ ), protejnurja ( $1.5\%$ ), u emboliżmu pulmonari ( $1.1\%$ ).

#### Lista b'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi u anormalitajiet minn studji fil-laboratorju rrappurtati f'pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-kors plaċebo/FOLFIRI huma mnizzlin fit-Tabella 1 skond is-sistema MedDRA tal-klassifika tal-organi u l-kategoriji ta' frekwenza. Ir-reazzjonijiet avversi fit-Tabella 1 huma definiti bħala jew kwalunkwe reazzjoni klinika avversa jew anormalità tal-laboratorju fejn hemm  $\geq 2\%$  inċidenza akbar (grad kolla) fil-grupp tal-kura

b'aflibercept meta mqabbla mal-grupp ta' kura bil-placebo fl-istudju MCRC inkluzi dawk li ma jilhqux dan il-livell, izda kienu konsistenti mal-klassi anti-VEGF u kienu jidhru fi kwalunkwe studju b'aflibercept. L-intensità tal-effetti mhux mixtieqa hija klassifikata skond I-NCI CTC verżjoni 3.0 (grad  $\geq 3 = G \geq 3$ ). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla bl-aktar serja l-ewwel segwit minn dawk anqas serji. Il-frekwenzi huma bbażati fuq il-grad kollha u mfissra hekk: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI mill-istudju MCRC

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjoni avversa	
	Il-grad kollha	Gradi $\geq 3$
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>		
Komuni hafna	Infezzjoni (1)	Infezzjoni (1)
Komuni	Infezzjoni newtropaenika/sepsis (1) Infezzjoni fl-apparat urinarju Nazofaringite	Infezzjoni newtropaenika/sepsis (1)
Mhux komuni		Infezzjoni fl-apparat urinarju
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>		
Komuni hafna	Lewkopenja (2) Newtropaenja (1), (2) Tromboċitopenija (2)	Lewkopenja (2) Newtropaenja (2)
Komuni	Newtropaenja bid-deni	Newtropaenja bid-deni Tromboċitopenija (2)
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>		
Komuni	Sensittività eċċessiva (1)	
Mhux komuni		Sensittività eċċessiva (1)
<b>Disturbi fil-metabolizmu u fin-nutrizzjoni</b>		
Komuni hafna	Nuqqas ta' aptit Telf ta' piż	
Komuni	Desidratazzjoni (1)	Desidratazzjoni (1) Nuqqas ta' aptit Telf ta' piż
<b>Disturbi kardijaċi</b>		
Mhux komuni	Insuffiċjenza kardijaka	
Rari	Tnaqqis fil-frazzjoni li tigi mitfugħa	
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		
Komuni hafna	Ugħigh ta' ras	

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	
	<b>Il-gradji kollha</b>	<b>Gradi <math>\geq 3</math></b>
Kategorija tal-Frekwenza		
Komuni		Ugħigh ta' ras
Mhux komuni	PRES (1),(4)	PRES (1),(4)
<b>Disturbi Vaskulari</b>		
Komuni hafna	Pressjoni għolja (1) Emorraġija (1)	Pressjoni għolja
Komuni	Tromboemboliżmu arterjali (1) Tromboemboliżmu venali (1)	Tromboemboliżmu arterjali (1) Tromboemboliżmu venali (1) Emorraġija (1)
Mhux magħrufa	Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji	
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>		
Komuni hafna	Qtuġh ta' nifs Epistassi Disfonija	
Komuni	Ugħigh Orofaringeali Rinoreja	
Mhux komuni		Qtuġh ta' nifs Epistassi Disfonija Ugħigh Orofaringeali
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>		
Komuni hafna	Dijarea (1) Stomatite Ugħigh addominali Ugħigh addominali fil-parti ta' fuq	Dijarea (1) Stomatite
Komuni	Emorraġija fir-rektum Fistula (1) Stomatite vezikulari Murliti Proctalġija Ugħigh tas-snien	Ugħigh addominali Ugħigh addominali fil-parti ta' fuq
Mhux komuni	Perforazzjoni gastro-intestinali (1)	Perforazzjoni gastro-intestinali (1) Emorraġija fir-rektum Fistula (1) Stomatite vezikulari Proctalġija
<b>Disturbi fil-fwied</b>		
Komuni hafna	Żieda fl-AST (2) Żieda fl-ALT (2)	
Komuni		Żieda fl-AST (2) Żieda fl-ALT (2)
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>		
Komuni hafna	Sindromu Palmar-Plantar Erythrodysaesthesia	

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	
	<b>Il-gradji kollha</b>	<b>Gradi <math>\geq 3</math></b>
Kategorija tal-Frekwenza		
Komuni	Iperpigmentazzjoni tal-ġilda	Sindromu Palmar-Plantar Erythrodysesthesia
Mhux komuni	Fejqaan kompromess tal-feriti (1)	Fejqaan kompromess tal-feriti (1)
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>		
Mhux komuni	Osteonekrozi tax-Xedaq (ONX)	
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>		
Komuni hafna	Protejnurja (1),(3) Żieda fil-krejtatinina fis-serum	
Komuni		Protejnurja (1),(3)
Mhux komuni	Sindromu nefrotiku (1) Mikroangjopatija trombotika (1)	Sindromu nefrotiku (1) Mikroangjopatija trombotika (1)
<b>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>		
Komuni hafna	Kundizzjonijiet ta' astenja	Kundizzjonijiet ta' astenja
<p>Nota: Reazzjonijiet avversi huma rrapportati permezz tal-verżjoni MedDRA MEDDRA13.1 u ggradati permezz tal-NCI CTC verżjoni 3.0</p> <p>(1) Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" f' din it-taqsim</p> <p>(2) Ibbażati fuq valuri tal-laboratorju (persentaġġi magħmula fuq pazjenti li kellhom evalwazzjonijiet tal-laboratorju)</p> <p>(3) Ġbir ta' tagħrif kliniku u tal-laboratorju</p> <p>(4) Mhux irrappurtati fl-istudju MCRC; però, PRES kien irrappurtat f' pazjenti minn studji oħra kkurati b' aflibercept bhala monoterapija u flimkien ma' kimoterapiji oħra barra minn FOLFIRI</p>		

Fl-istudju prinċipali MCRC, kien hemm anemija dardir, rimettar, stitikezza, alopeċja, żieda fl-alkaline phosphatase, u iperbilirubinimija  $f \geq 20$  % tal-pazjenti. Dawn kienu komparabbli bejn il-gruppi, u d-differenza bejn il-gruppi ma qabżitx  $\geq 2$  % inċidenza għall-kors ZALTRAP/FOLFIRI.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Emorraġija*

Pazjenti kkurati b'ZALTRAP għandhom riskju akbar ta' emorraġija, inklużi avvenimenti emorraġiċi serji u xi kultant fatali. Fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, ġew irrappurtati episodji ta' fsada/emorraġija (il-gradji kollha)  $f \approx 37.8$  % tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI meta mqabbla ma' 19.0% tal-pazjenti kkurati bil-kors placebo/FOLFIRI. L-aktar forma komuni ta' fsada rrapportata kienet minuri (gradi 1-2) b'epistassi ssehh  $f \approx 27.7$  % tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI. Emorraġija tal-Gradi 3-4 inkluż emorraġija gastro-intestinali, ematurja, u emorraġija wara l-proċedura kienet irrappurtata  $f \approx 2.9$  % tal-pazjenti li kienu qed jieħdu l-kors ZALTRAP/FOLFIRI meta mqabbla ma' 1.7 % tal-pazjenti li rċewew il-kors placebo/FOLFIRI. Fi studji oħrajn, emorraġija intrakranjali severa u emorraġija pulmonari/emoptisi inkluż avvenimenti fatali sehhew f' pazjenti li kienu qed jirċievu ZALTRAP (ara sezzjoni 4.4).

##### *Perforazzjoni gastro-intestinali*

Perforazzjoni gastro-intestinali inkluż perforazzjoni gastro-intestinali fatali kienu rrapportati f' pazjenti kkurati b'ZALTRAP. Fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, il-perforazzjoni gastro-intestinali (il-gradji kollha) kienet irrappurtata fi 3 minn 611-il pazjent (0.5 %) ikkurati bil-kors ZALTRAP / FOLFIRI u 3 minn 605 pazjenti (0.5 %) ikkurati bil-kors placebo/FOLFIRI. Avvenimenti ta' perforazzjoni gastro-intestinali tal-gradji 3-4 sehhew fit-3 pazjenti kollha (0.5%) ikkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI u f' 2 pazjenti (0.3 %) ikkurati bil-kors placebo/FOLFIRI. Fit-tliet studji kliniċi tal-fażi III kkontrollati bil-placebo (popolazzjonijiet bil-kanċer tal-kolorektum, frixa, u tal-pulmun), l-inċidenza ta' perforazzjoni gastro-intestinali (il-gradji kollha) kienet 0.8% għal pazjenti kkurati

b'ZALTRAP u 0.3 % għal pazjenti kkurati bil-plaċebo. Avvenimenti ta' perforazzjoni gastro-intestinali tal-grad 3-4 seħhew f'0.8% tal-pazjenti kkurati b'ZALTRAP u 0.2 % tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

#### *Formazzjoni ta' fistula*

Formazzjoni ta' fistula f'partijiet gastrointestinali u partijiet mhux gastrointestinali saret f'pazjenti kkurati b'ZALTRAP. Fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, il-fistuli (anali, enterovesikulari, enterokutaneji, kolovaġinali, siti intestinali) kienu rrapportati f'9 minn 611-il pazjent (1.5%) ikkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI regimen u 3 minn 605 pazjenti (0.5 %) ikkurati bil-kors plaċebo/FOLFIRI. Formazzjoni ta' fistula gastro-intestinali tal-grad 3 saret f'2 pazjenti kkurati b'ZALTRAP (0.3 %) u f'pazjent wieħed kkurat bil-plaċebo (0.2 %). Mit-tliet studji kliniċi tal-Fażi III kkontrollati bi plaċebo (popolazzjonijiet bil-kanċer tal-kolorektum, tal-pankreas u tal-pulmun), l-inċidenza ta' fistula (gradi kollha) kienet ta' 1.1% għal pazjenti kkurati b'ZALTRAP u 0.2 % għal pazjenti kkurati bi plaċebo. Kien hemm formazzjoni ta' fistula tal-grad 3-4 f'0.2 % tal-pazjenti kkurati b'ZALTRAP u f'0.1 % tal-pazjenti kkurati bi plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

#### *Pressjoni għolja*

Fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, pressjoni għolja (il-gradi kollha) giet irrappurtata f'41.2% tal-pazjenti kkurati b'ZALTRAP/FOLFIRI u 10.7 % tal-pazjenti kkurati bi plaċebo/FOLFIRI. Giet osservata żieda fir-riskju ta' pressjoni għolja tal-gradi 3-4 (inkluż pressjoni għolja u każ wieħed ta' pressjoni għolja essenzjali) f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kors ZALTRAP/FOLFIRI. Pressjoni għolja tal-grad 3 (li teħtieġ aġġustament fit-terapija kurrenti kontra l-pressjoni jew kura b'aktar minn prodott mediċinali wieħed) kienet irrappurtata f'1.5 % tal-pazjenti kkurati bil-kors plaċebo/FOLFIRI u f'19.1 % tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI. Pressjoni għolja tal-grad 4 (kriżi ta' pressjoni għolja) kienet irrappurtata f'pazjent wieħed (0.2 %) ikkurat bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI. Fost dawk il-pazjenti ttrattati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI u li żviluppaw pressjoni għolja tal-gradi 3-4, 54 % kellhom bidu fl-ewwel żewġ ċikli ta' kura (ara sezzjoni 4.4).

#### *Avvenimenti trombotiċi u embolitiċi*

##### *Avvenimenti tromboembolitiċi arterjali*

Fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, ATE (inkluż attakk temporanju ta' iskemija, inċident ċerebrovaskulari, angina pectoris, trombus intrakardijaku, infart mijokardijaku, emboliżmu arterjali, u kolite iskemika) kienu rrapportati f'2.6 % tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI u f'1.5 % tal-pazjenti kkurati bil-kors plaċebo/FOLFIRI. Avvenimenti tal-grad 3-4 seħhew fi 11-il pazjent (1.8 %) ikkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI u 3 pazjenti (0.5 %) ikkurati bil-kors plaċebo/FOLFIRI. Fit-tliet studji kliniċi tal-fażi III kkontrollati bil-plaċebo (popolazzjonijiet bil-kanċer tal-kolorektum, frixa, u tal-pulmun), l-inċidenza ta' ATE (gradi kollha) kienet ta' 2.3% għal pazjenti kkurati b'ZALTRAP u 1.7 % għal pazjenti kkurati bil-plaċebo. ATE tal-grad 3-4 seħhet f'1.7% tal-pazjenti kkurati b'ZALTRAP u 1.0 % tal-pazjenti kkurati bi plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

##### *Avvenimenti tromboembolitiċi fil-vini*

Avvenimenti tromboembolitiċi fil-vini (VTE) jinkludu trombozi tal-vini u emboliżmu pulmonari. Fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, il-gradi kollha ta' VTE seħhew f'9.3% tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI u f'7.3 % tal-pazjenti kkurati bil-kors plaċebo/FOLFIRI. VTE tal-gradi 3-4 seħhew f'7.9 % tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI u f'6.3 % tal-pazjenti kkurati bil-kors plaċebo/FOLFIRI. Emboliżmu pulmonari seħh f'4.6% tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI u f'3.5 % tal-pazjenti kkurati bil-kors plaċebo/FOLFIRI. Fit-tliet studji kliniċi tal-fażi III kkontrollati bil-plaċebo (popolazzjonijiet bil-kanċer tal-kolorektum, frixa, u tal-pulmun), l-inċidenza ta' VTE (il-gradi kollha) kienet 7.1 % għal pazjenti kkurati b'ZALTRAP u 7.1 % għal pazjenti kkurati bil-plaċebo.

#### *Protejnurja*

Fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, protejnurja (migbura minn dejta klinika u tal-laboratorju) kienet irrappurtata f'62.2 % tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI meta mqabbla ma' 40.7% tal-pazjenti kkurati bil-kors plaċebo/FOLFIRI. Protejnurja tal-gradi 3-4 seħhet f'7.9 % tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI meta mqabbla ma' 1.2% tal-pazjenti kkurati bil-kors

placebo/FOLFIRI. Is-sindromu nefrotiku seħh f'2 pazjenti (0.5 %) ikkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI meta mqabbel ma' ebda pazjent mill-pazjenti kkurati bil-kors placebo/FOLFIRI. Pazjent wiehed ikkurat bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI u li kellu protejnurja u pressjoni għolja, instab li kellu mikroangjopatija trombotika (TMA). Fit-tliet studji kliniċi tal-fażi III kkontrollati bil-placebo (popolazzjonijiet bil-kanċer tal-kolorektum, frixa, u tal-pulmun), l-inċidenza ta' sindromu nefrotiku kienet ta' 0.5 % għal pazjenti kkurati b'ZALTRAP u 0.1 % għal pazjenti kkurati bil-placebo (ara sezzjoni 4.4).

#### *Newtropsenja u kumplikazzjonijiet newtropseniċi*

Fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, newtropsenja (il-grad i kollha) kienet irrappurtata f'67.8% tal-pazjenti kkurati b'ZALTRAP/FOLFIRI u f'56.3 % tal-pazjenti kkurati bi placebo/FOLFIRI. Newtropsenja tal-grad i 3-4 kienet osservata f'36.7 % tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI meta mqabbla ma' 29.5 % tal-pazjenti kkurati bil-kors placebo/FOLFIRI. L-aktar kumplikazzjoni newtropsenika komuni tal-grad i 3-4 kienet l-okkorrenza ta' newtropsenja bid-deni f'4.3% tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI meta mqabbla ma' 1.7 % tal-pazjenti kkurati bil-kors placebo/FOLFIRI. Infezzjoni/sepsis newtropsenika tal-grad i 3-4 seħhet f'1.5 % tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI u f'1.2 % tal-pazjenti kkurati bil-kors placebo/FOLFIRI (ara sezzjoni 4.4).

#### *Infezzjonijiet*

Infezzjonijiet seħhew bi frekwenza oghla f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kors ZALTRAP/FOLFIRI (46.2 %, il-grad i kollha; 12.3 %, grad i 3-4) milli f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kors placebo/FOLFIRI (32.7%, il-grad i kollha; 6.9 %, grad i 3-4 ), inkluż infezzjoni fl-apparat urinarju, nażofaringite, infezzjoni fl-apparat respiratorju, pnemonja, infezzjoni fis-sit tal-kateter, u infezzjoni fis-snien.

#### *Dijarea u desidratazzjoni*

Fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, dijarea (il-grad i kollha) ġiet osservata f'69.2% tal-pazjenti kkurati b'ZALTRAP/FOLFIRI u f'56.5 % tal-pazjenti kkurati bi placebo/FOLFIRI. Desidratazzjoni (il-grad i kollha) ġiet osservata f'9.0 % tal-pazjenti kkurati b'ZALTRAP/FOLFIRI u f'3.0 % tal-pazjenti kkurati bi placebo/FOLFIRI. Dijarea tal-grad i 3-4 kienet irrappurtata f'19.3 % tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI meta mqabbla ma' 7.8 % tal-pazjenti kkurati bil-kors placebo/FOLFIRI. Desidratazzjoni tal-grad i 3-4 kienet irrappurtata f'4.3% tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI meta mqabbla ma' 1.3 % tal-pazjenti kkurati bil-kors placebo/FOLFIRI (ara sezzjoni 4.4).

#### *Sensittività eċċessiva*

Fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva kienu rrappurtati f'0.3 % tal-pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI u f'0.5 % tal-pazjenti kkurati bil-kors placebo/FOLFIRI (ara sezzjoni 4.4).

#### *Fejqan kompromess tal-feriti*

Il-kura b'ZALTRAP huwa assoċjat ma' riskju li jkun hemm fejqan mhux komplet tal-feriti (qsim tal-ferita, tnixxija anastomotika). Fl-istudju prinċipali ta' MCRC, fejqan tal-feriti mhux komplet kien irrappurtat fi 3 pazjenti (0.5 %) ikkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI u f'5 pazjenti (0.8 %) ikkurati bil-kors placebo/FOLFIRI. Fejqan kompromess tal-feriti kien irrappurtat f'2 pazjenti (0.3%) ikkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI u fl-ebda pazjent mill-pazjenti kkurati bil-kors placebo/FOLFIRI. Fit-tliet studji kliniċi tal-fażi III kkontrollati bil-placebo (popolazzjonijiet bil-kanċer tal-kolorektum, frixa, u tal-pulmun), l-inċidenza ta' nuqqas ta' fejqas tajjeb tal-feriti (il-grad i kollha) kienet 0.5% għal pazjenti kkurati b'ZALTRAP u 0.4 % għal pazjenti kkurati bil-placebo. Kien hemm fejqan tal-feriti li mhux komplet tal-grad 3-4 f'0.2 % tal-pazjenti kkurati b'ZALTRAP u fl-ebda pazjent kkurat bil-placebo (ara sezzjoni 4.4).

#### *Sindromu ta' enċefalopatija posterjuri u reversibli (PRES)*

PRES ma kienx irrappurtat fl-istudju prinċipali tal-Fażi III tal-pazjenti b'MCRC. Fi studji oħra, PRES

kien irrappurtat f'pazjenti kkurati b'monoterapija ZALTRAP (0.5%) u flimkien ma' kimoterapiji ohra (ara sezzjoni 4.4).

*Reazzjonijiet avversi ohra u anormalitajiet tal-laboratorju rrappurtati b'differenza ta'  $\geq 5\%$  (il-gradji kollha) f'pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI kontra l-kors placebo/FOLFIRI*

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin u anormalitajiet tal-laboratorju kienu rrappurtati b'differenza ta'  $\geq 5\%$  (il-gradji kollha) f'pazjenti kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI kontra l-kors placebo/FOLFIRI (f'ordni ta' frekwenza li tonqos): lewkopenja (78.3 % kontra 72.4 % il-gradji kollha; 15.6 % kontra 12.2% Gradi 3-4), zieda fl-AST (57.5 % kontra 50.2 % il-gradji kollha; 3.1 % kontra 1.7 % Gradi 3-4), stomatite (50.1% kontra 32.9% il-gradji kollha; 12.8 % kontra 4.6% Gradi 3-4), għeja (47.8% kontra 39.0% il-gradji kollha; 12.6 % kontra 7.8% Gradi 3-4), tromboċitopenja (47.4% kontra 33.8% il-gradji kollha; 3.3% kontra 1.7 % Gradi 3-4), zieda fl-ALT (47.3% kontra 37.1 % il-gradji kollha; 2.7% kontra 2.2% Gradi 3-4), tnaqqis fl-aptit (31.9% kontra 23.8% il-gradji kollha; 3.4% kontra 1.8% Gradi 3-4), telf fil-piż (31.9 % kontra 14.4% il-gradji kollha; 2.6% kontra 0.8 % Gradi 3-4), disfonija (25.4% kontra 3.3% il-gradji kollha; 0.5% kontra 0 Gradi 3-4), uġiġħ ta' ras (22.3% kontra 8.8% il-gradji kollha; 1.6% kontra 0.3% Gradi 3-4), astenja (18.3% kontra 13.2% il-gradji kollha; 5.1 % kontra 3.0 % Gradi 3-4), Palmar Plantar erythrodysesthesia syndrome (11.0% kontra 4.3% il-gradji kollha; 2.8 % kontra 0.5 % Gradi 3-4), u iperpigmentazzjoni tal-ġilda (8.2 % kontra 2.8 % il-gradji kollha; 0 kontra 0 Gradi 3-4).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà f'pazjenti pedjatriki ma gietx stabbilita.

#### Popolazzjonijiet speċjali ohra

##### *Anzjani*

Mis-611-il pazjent kkurati bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, 172 (28.2 %) kienu ta' età  $\geq 65$  u  $< 75$  u 33 (5.4%) kienu ta' età  $\geq 75$ . Anzjani ( $\geq 65$  sena) għandhom aktar ċans li jkollhom reazzjonijiet avversi. L-inkidenza ta' dijarea, sturdament, astenja, tnaqqis fil-piż, u desidratazzjoni żdiedet bi  $\geq 5\%$  fl-anzjani meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar fl-età. L-anzjani għandhom jiġu osservati mill-qrib għall-iżvilupp ta' dijarea u desidratazzjoni li tista' ssejħ (ara sezzjoni 4.4).

##### *Indeboliment renali*

F'pazjenti li qed jirċievu ZALTRAP, ir-reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'indeboliment renali hafif fil-linja bażi fi tliet studji kliniċi ta' Fazi III ikkontrollati bi placebo (N = 352) kienu komparabbli ma' dawk ta' pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliewi (N = 642). Numru limitat ta' pazjenti li jkollhom indeboliment renali moderat/qawwi fil-linja bażi (N = 49) kienu kkurati b'ZALTRAP. F'dawn il-pazjenti, l-avvenimenti mhux renali kienu ġeneralment komparabbli bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u dawk mingħajr indeboliment tal-kliewi, hliet li ġie nnotat li kien hemm inkidenza  $> 10\%$  oghla fid-desidratazzjoni (il-gradji kollha) (ara sezzjoni 4.4).

#### Immunogeniċità

Hemm potenzjal għal immunogeniċità b'ZALTRAP kif hemm f'kull terapija bi proteina.

B'mod ġenerali fl-istudji kliniċi kollha tal-onkologija, ġiet osservata inkidenza simili ta' titre baxx ta' reazzjonijiet b'antikorpi kontra l-medicina (ADA) (wara l-linja bażi) fl-assaġġ ADA fiż-żewġ pazjenti kkurati bi placebo u b'ZALTRAP (3.3% u 3.8%, rispettivament). Ma nstabu l-ebda reazzjonijiet b'titre għoli ta' antikorpi għall-aflibercept fl-ebda pazjent. Sbatax-il (17) pazjenti kkurati b'ZALTRAP (1.6 %) u żewġ (2) pazjenti kkurati bi placebo (0.2%) kienu wkoll pożittivi fl-assaġġ tan-newtralizzazzjoni tal-antikorpi. Fl-istudju prinċipali ta' pazjenti b'MCRC, riżultati pożittivi fl-assaġġ ADA kienu osservati f'livelli oghla f'pazjenti kkurati bil-kors placebo/FOLFIRI [18/526 (3.4 %)] milli bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1.5 %)]. Riżultati pożittivi fl-assaġġ tan-newtralizzazzjoni tal-antikorpi fl-istudju prinċipali MCRC kienu wkoll oghla f'pazjenti kkurati bil-kors placebo/FOLFIRI [2/526 (0.38%)] milli bil-kors ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0.19 %)]. Ma kien hemm l-ebda impatt fuq il-profil farmakokinetiku ta' aflibercept f'pazjenti li kienu pożittivi fl-analiżi tal-immunogeniċità.

Minhabba r-riżultati simili tal-assaġġ ADA f'pazjenti kkurati bi placebo jew ZALTRAP, l-inċidenza reali ta' immunogeniċità b'ZALTRAP bbażata fuq dawn l-assaġġi x'aktarx li tiġi stmata aktar milli suppost.

Dejta dwar l-immunogeniċità hija dipendenti hafna fuq is-sensittività u l-ispeċifiċità tal-assaġġ. Barra minn hekk, l-inċidenza osservata ta' pożittività għall-antikorpi f'assaġġ tista' tkun influwenzata minn diversi fatturi, fosthom kif jiġi mmanigġġjat il-kampjun, il-ħin tal-ġbir tal-kampjun, prodotti mediċinali konkomitanti, u mard li diġa jeżisti. Għal dawn ir-raġunijiet, it-tqabbil tal-inċidenza ta' antikorpi għal ZALTRAP mal-inċidenza ta' antikorpi għal prodotti oħrajn jista' jqarraq.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

### **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda tagħrif dwar is-sigurtà ta' aflibercept meta jingħata f'doži li jaqbru 7 mg/kg kull 2 ġimagħtejn jew 9 mg/kg kull 3 ġimghat. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li ġew osservati f'dawn id-doži kienu simili għal daww osservati mad-doża terapewtika.

M'hemmx antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' ZALTRAP. Każijiet ta' doża eċċessiva għandhom jiġu mmanigġġjati b'miżuri ta' appoġġ xierqa partikolarment fir-rigward tal-monitoraġġ u l-kura ta' pressjoni għolja u protejnurja. Il-pazjent għandu jibqa' taħt sorveljanza medika mill-qrib biex wiehed ikun jista' josserva kwalunkwe reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8).

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XX44

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-vascular endothelial growth factor A u B (VEGF-A, VEGF-B), u l-placental growth factor (PlGF) huma membri tal-familja VEGF ta' fatturi anġjoġeniċi li jistgħu jaġixxu bħala fatturi potenti mitoġeniċi, kemotattiċi, u vaskulari b'permeabilità għal ċelluli endoteljali. VEGF A taġixxi permezz ta' żewġ riċetturi ta' tyrosine kinases, VEGFR-1 u VEGFR-2, preżenti fuq il-wiċċ ta' ċelluli endoteljali. PlGF u VEGF B jorbtu biss ma' VEGFR-1, li hija wkoll preżenti fuq il-wiċċ tal-lewkoċiti. L-attivazzjoni eċċessiva ta' dawn ir-riċetturi minn VEGF-A tista' tirriżulta f'neovaskularizzazzjoni patoloġika u permeabilità vaskulari eċċessiva. PlGF huwa marbut ukoll man-neovaskularizzazzjoni patoloġika u r-reklutaġġ ta' ċelluli infjammatorji għal got-tumuri.

Aflibercept, magħruf ukoll bħala TRAP VEGF fil-letteratura xjentifika, huwa recombinant fusion protein li tikkonsisti f'partijiet li jorbtu VEGF mill-partijiet extracellulari tar-riċetturi umani VEGF 1 u 2 magħquda mal-parti Fc tal-IgG1 uman. Aflibercept huwa magħmul permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti użata fis-sistema ta' espressjoni mammarja (CHO) K-1 fl-ovarju tal-ħamster Ċiniż. Aflibercept hu glikoproteina dimerika b'piż molekulari tal-proteini ta' 97 kilodaltons (kDa) u fih glikosilazzjoni, li tikkostitwixxi 15% aktar tal-massa molekulari totali, u dan jirriżulta f'piż molekulari totali ta' 115 kDa.

Aflibercept jaġixxi bħala riċettur solubbli li jeħel ma' VEGF-A, b'affinità ogħla mir-riċetturi proprji tiegħu, kif ukoll il-ligandi relatati PlGF u VEGF-B. Aflibercept jaħdem bħala nassa tal-ligandi u ma jhallix il-ligandi endoġeniċi jorbtu mar-riċetturi qarib tagħhom u b'hekk jimblokka s-sinjalarazzjoni mmedjata mir-riċetturi.



Aflibercept jimblokka l-attivazzjoni tar-riċetturi VEGF u l-proliferazzjoni ta' ċelluli endoteljali, u b'hekk jimpedixxi l-formazzjoni ta' arterji u vini ġodda li jipprovdu l-ossiġnu u n-nutrijenti lit-tumuri.

Aflibercept jehel ma' VEGF-A tal-bniedem (equilibrium dissociation constant  $K_D$  ta' 0.5pM għal VEGF-A<sub>165</sub> u 0.36 pM għal VEGF-A<sub>121</sub>), ma' PlGF tal-bniedem ( $K_D$  ta' 39 pM għal PlGF-2), u ma' VEGF-B tal-bniedem ( $K_D$  ta' 1.92 pM) biex jiffirma molekula kumplessa stabbli u inerti li ma għandiex attività bijoloġika traċċabbli.

#### Effetti farmakodinamiċi

Amministrazzjoni ta' aflibercept lill-ġrieden li kellhom tumuri xenotransplant jew tumuri allotransplant waslet għall-inibizzjoni tal-iżvilupp ta' diversi tipi ta' kanċer.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ZALTRAP kienu evalwati fi studju randomizzat, double-blind, u kkontrollat bi placebo f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolorektum li qabel ġew ikkurati bi trattament ibbażat fuq oxaliplatin bi jew mingħajr bevacizumab mogħti minn qabel. Kien hemm total ta' 1226 pazjent li ġew randomizzati (1:1) biex jirċievu jew ZALTRAP (N = 612; 4 mg/kg bħala infużjoni fil-vina fuq siegħa fl-ewwel jum) jew il-placebo (N = 614), flimkien ma' 5-fluouracil u irinotecan [FOLFIRI: irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> infużjoni ġol-vina fuq 90 minuta u folinic acid (dl raċemat) 400 mg/m<sup>2</sup> infużjoni ġol-vina fuq sagħtejn fl-istess ħin fl-ewwel jum permeazz ta' linja Y, segwit minn 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus ġol-vini, segwit minn 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> infużjoni kontinwa intravenali fuq 46 siegħa]. Iċ-ċikli ta' kura fuq iż-żewġ friegħi ġew ripetuti kull ġimagħtejn. Il-pazjenti kienu kkurati sakemm il-marda dahlet aktar fil-fond jew kien hemm tossiċità inaċċettabbli. Il-kejl primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza ġenerali. L-għażla tal-kura ttiehdet mil-ECOG performance status (0 kontra 1 kontra 2) u skont it-terapija ta' qabel bi bevacizumab (iva jew le).

Id-demografija kienet ibbilanċjata tajjeb bejn il-gruppi ta' kura (età, razza, ECOG performance status, u l-istat ta' qabel ta' bevacizumab). Mill-1226 pazjent randomizzat fl-istudju, l-età medjana kienet 61 sena, 58.6 % kienu rġiel, 97.8 % kellhom linja bażi tal-ECOG performance status (PS) ta' 0 jew 1, u 2.2 % kellhom linja bażi tal-ECOG performance status (PS) ta' 2. Fost il-1226 pazjenti randomizzati, 89.4 % u 90.2 % tal-pazjenti kkurati bil-korsijiet placebo/FOLFIRI u ZALTRAP/FOLFIRI, rispettivament, irċevew minn qabel kimoterapija bbażata fuq oxaliplatin fiż-żmien meta kien hemm metastasi jew progress tal-marda tal-kanċer. Madwar 10% tal-pazjenti (10.4 % u 9.8 % tal-pazjenti kkurati bil-korsijiet placebo/FOLFIRI u ZALTRAP/FOLFIRI, rispettivament) irċevew minn qabel kimoterapija awżiljarja bbażata fuq oxaliplatin u l-marda ppoggressat fuq jew fi żmien 6 xhur mit-tmiem tal-kimoterapija awżiljarja. Korsijiet ibbażati fuq oxaliplatin ingħataw flimkien ma' bevacizumab lill-373 pazjent (30.4 %).

Ir-riżultati ġenerali tal-effikaċja tal-kors ZALTRAP/FOLFIRI kontra l-kors placebo/FOLFIRI huma mfissra fil-qosor fil-Figura 1 u t-Tabella 2.

Figura 1 - Is-sopravivenza ġenerali (xhur) - Kurvi Kaplan-Meier skont il-grupp tal-kura - popolazzjoni ITT

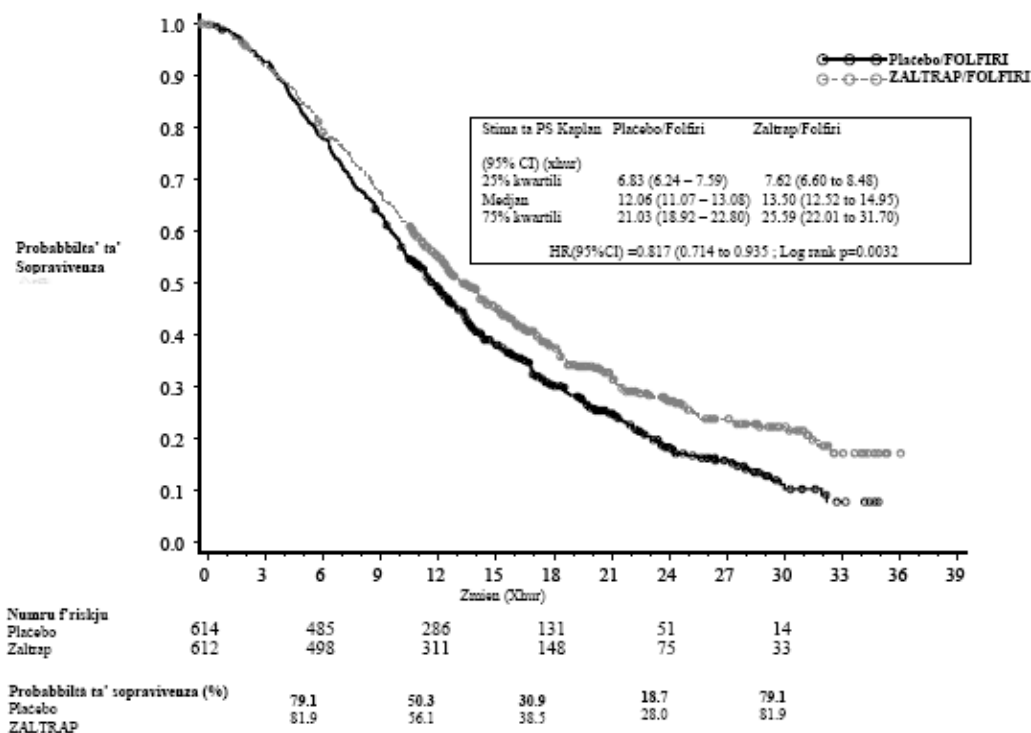


Tabella 2 - Kejl Principali tal-effikaċja<sup>a</sup> – popolazzjoni ITT

	Placebo/FOLFIRI (N = 614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 612)
<b>OS</b>		
Numru ta' avvenimenti ta' mwiet, n (%)	460 (74.9 %)	403 (65.8 %)
Sopravivenza Medjana Ġenerali (95% CI) (xhur)	12.06 (11.07 sa 13.08)	13.50 (12.52 sa 14.95)
Stratified hazard ratio (95% CI)	0.817 (0.714 sa 0.935)	
Stratified log-rank test p-value	0.0032	
<b>PFS<sup>b</sup></b>		
Numru ta' avvenimenti, n (%)	454 (73.9 %)	393 (64.2%)
Median PFS Medjan (95% CI) (xhur)	4.67 (4.21 sa 5.36)	6.90 (6.51 sa 7.20)
Stratified hazard ratio (95% CI)	0.758 (0.661 sa 0.869)	
Stratified log-rank test p-value	0.00007	
Rata tar-Rispons Ġenerali (CR+PR) (95% CI) (%) <sup>c</sup>	11.1 (8.5 sa 13.8)	19.8 (16.4 sa 23.2)
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p-value	0.0001	

<sup>a</sup> Stratifikat fuq l-ECOG performance status (0 kontra 1 kontra 2) u bevacizumab minn qabel (iva kontra le).

<sup>b</sup> PFS (ibbażat fuq valutazzjoni tat-tumur mill-IRC): il-limitu tas-sinifikanza huwa ssettjat għal 0.0001

<sup>c</sup> Ir-rata tar-rispons oġġettiv ġenerali mill-IRC

Saret analiżi għal OS u PFS permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni. Kien hemm effett ta' kura numerikament aktar baxx fuq l-OS mal-kors ZALTRAP/ FOLFIRI għal pazjenti li kellhom l-użu minn qabel ta' bevacizumab meta mqabbel ma' pazjenti mingħajr l-użu ta' bevacizumab minn qabel, bl-ebda evidenza ta' eterogeneità fl-effett tal-kura (test ta' interazzjoni mhux sinifikanti). Ir-riżultati mill-espożizzjoni għal bevacizumab minn qabel huma elenkati fil-qosor fit-Tabella 3.

Tabella 3 - OS u PFS bl-użu minn qabel ta' bevacizumab<sup>a</sup> – popolazzjoni ITT

	Plaċebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
<b>OS</b>		
Pazjenti bl-użu minn qabel ta' bevacizumab (n (%))	187 (30.5 %)	186 (30.4 %)
OS Medjan (95 % CI) (xhur)	11.7 (9.96 sa 13.77)	12.5 (10.78 sa 15.47)
Hazard ratio (95 % CI)	0.862 (0.676 sa 1.100)	
Pazjenti mingħajr bevacizumab minn qabel (n (%))	427 (69.5 %)	426 (69.6 %)
OS Medjan (95% CI) (xhur)	12.4 (11.17 sa 13.54)	13.9 (12.72 sa 15.64)
Hazard ratio (95 % CI)	0.788 (0.671 sa 0.925)	
<b>PFS</b>		
Pazjenti bl-użu minn qabel ta' bevacizumab (n (%))	187 (30.5 %)	186 (30.4 %)
PFS Medjan (95% CI) (xhur)	3.9 (3.02 sa 4.30)	6.7 (5.75 sa 8.21)
Hazard ratio (95% CI)	0.661 (0.512 sa 0.852)	
Pazjenti mingħajr bevacizumab minn qabel (n (%))	427 (69.5 %)	426 (69.6 %)
PFS Medjan (95 % CI) (xhur)	5.4 (4.53 sa 5.68)	6.9 (6.37 sa 7.20)
Hazard ratio (95 % CI)	0.797 (0.679 sa 0.936)	

<sup>a</sup> Kif determinat skont IVRS

Saret analiżi għall-OS u PFS permezz ta' ECOG PS. Il-hazard ratio (95% CI) ta' sopravivenza globali kien 0.77 (0.64 sa 0.93) għall ECOG performance status 0 u 0.87 (0.71 sa 1.06) għall ECOG performance status 1.

Il-hazard ratio (95 % CI) ta' progression free survival kien 0.76 (0.761 sa 0.91) għal ECOG performance status 0 u 0.75 (0.61-0.92) għall ECOG performance status 1.

Analiżi post-hoc fuq pazjenti bi jew mingħajr kura bi bevacizumab minn qabel u li eskudew pazjenti li l-mard tagħhom ipprograssa matul jew fi żmien 6 xhur ta' terapija awżiljarja huma spjegati fil-qosor fit-Tabella 4.

Tabella 4 – Analizi post-hoc li jeskludu pazjenti b'terapija awżiljarja<sup>a, b</sup>

	Plaċebo/FOLFIRI (N = 550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 552)
Pazjenti bi bevacizumab minn qabel u awżiljarji esklużi biss (n (%))	179 (32.5%)	177 (32.1%)
OS medjan (95 % CI) (xhur)	11.7 (9.66 sa 13.27)	13.8 (11.01 sa 15.87)
Hazard ratio (95% CI)	0.812 (0.634 sa 1.042)	
PFS Medjan (95% CI) (xhur)	3.9 (3.02 sa 4.30)	6.7 (5.72 sa 8.21)
Hazard ratio (95% CI)	0.645 (0.498 sa 0.835)	
Pazjenti li ma kellhomx bevacizumab minn qabel bl-awżiljarji esklużi biss (n (%))	371 (67.5 %)	375 (67.9 %)
Sopravivenza medjana ġenerali (95 % CI) (xhur)	12.4 (11.17 sa 13.54)	13.7 (12.71 sa 16.03)
Hazard ratio (95 % CI)	0.766 (0.645 sa 0.908)	
PFS Medjan (95 % CI) (xhur)	5.3 (4.50 sa 5.55)	6.9 (6.24 sa 7.20)
Hazard ratio (95 % CI)	0.777 (0.655 sa 0.921)	

<sup>a</sup> Kif determinat skont IVRS

<sup>b</sup> OS fil-popolazzjonijiet ITT waqt li jeskludu pazjenti likellhom aktar żvilup tal-marda tagħhom waqt jew fi żmien 6 xhur ta' terapija HR (95% CI) ta' 0.78 (0.68 sa 0.90) [OS medjan (95% CI) bi Plaċebo/FOLFIRI 11.9 xhur (10.88 sa 13.01) u b'ZALTRAP/FOLFIRI 13.8 xhur (12.68 sa 15.44)].

Analizi oħra ta' sottogruppi għal OS u progression free survival skont l-età (<65; ≥65), sess, preżenza ta' metastasi fil-fwied biss, storja ta' pressjoni għolja, u n-numru ta' organi involuti, wera l-effett tal-kura li jiffavorixxi l-kors ZALTRAP/FOLFIRI fuq il-kors placebo/FOLFIRI.

Fl-analizi tas-sottogrupp ta' sopravivenza ġenerali, ġie osservat benefiċċju konsistenti mal-popolazzjoni globali f'pazjenti < 65 sena u ≥ 65 sena li rċevew il-kors ZALTRAP/FOLFIRI. .

Fil-prova VELOUR saru analizi esploratorji ta' bijomarker inkluż analizi tal-istat mutazzjonali ta' RAS f'482 minn 1226 pazjent (n = 240 aflibercept; 242 placebo). F'pazjenti b'tumuri RAS tipiċi li ssib fin-natura, l-HR (95% CI) għal OS kien ta' 0.7 (0.5-1.0) b'OS medjan ta' 16.0 xhur għall-pazjenti kkurati b'aflibercept, u 11.7 xhur għall-pazjenti kkurati bi placebo. Tagħrif korrispondenti f'pazjent b'tumuri RAS tat-tip mutanti wera HR għal OS ta' 0.9 (0.7-1.2) b'medjan ta' 12.6 u 11.2 ta' xahar għal aflibercept u placebo, rispettivament. Dan it-tagħrif huwa esploratorju u t-test statistiku ta' interazzjoni ma kienx sinifikanti (nuqqas ta' evidenza ta' eteroġenità fl-effett tat-trattament bejn is-sottogruppi tal-RAS tipiku li ssib fin-natura u l-RAS mutanti).

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jsiru studji b'ZALTRAP f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'adenokarcinoma tal-kolon u tar-rektum (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-proprietajiet farmakokinetiċi deskritti hawn taht sa ċertu punt ġew derivati minn analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni bid-data minn 1507 pazjenti tipi varji ta' tumuri malinni avanzati.

### Assorbiment

Fil-mudelli prekliniċi ta' tumuri, dozi bijoloġikament attivi ta' aflibercept qablu ma' daww meħtieġa biex jipproduċu konċentrazzjonijiet ta' aflibercept hieles fiċ-ċirkulazzjoni tad-demm f'ammonti akbar mill-ammont ta' aflibercept marbut ma' VEGF. Konċentrazzjonijiet ta' aflibercept marbut ma' VEGF fiċ-ċirkulazzjoni tad-demm jiżdiedu mad-doża ta' aflibercept sakemm il-biċċa l-kbira ta' VEGF disponibbli jkun marbut. Aktar židiet fid-doża ta' aflibercept wasslu għall-żidiet relatati mad-doża fil-konċentrazzjonijiet ta' aflibercept hieles fiċ-ċirkulazzjoni, iżda kien hemm biss židiet żgħar fil-konċentrazzjoni ta' aflibercept marbut ma' VEGF.

Fil-pazjenti, ZALTRAP jingħata f'doża ta' 4 mg/kg ġol-vina kull ġimagħtejn u għal dan ikun hemm eċċess ta' aflibercept hieles fiċ-ċirkulazzjoni meta mqabbel ma' aflibercept marbut ma' VEGF.

Fid-doża rakkomandata ta' 4 mg/kg kull ġimagħtejn, il-konċentrazzjoni ta' aflibercept hieles kienet qrib il-livelli tal-istat fiss mat-tieni ċiklu ta' kura u ma kien hemm ebda akkumulazzjoni (proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' 1.2 fl-istat fiss meta mqabbel mal-ewwel amministrazzjoni).

### Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' aflibercept hieles fl-istat fiss hija madwar 8 litri.

### Bijotrasformazzjoni

Ma sarux studji tal-metaboliżmu b'aflibercept peress li huwa proteina. Aflibercept huwa mistenni li jiddegrada f'peptidi żgħar u amino acids individwali.

### Eliminazzjoni

Aflibercept hieles jitneħħa primarjament billi jeħel ma' VEGF endoġenu u jiffirma molekula kumplessa stabbli u bla attività. Bħal proteini kbar oħra, kemm l-aflibercept hielsa u kemm dak marbut, huma mistennija li jitneħħew aktar bil-mod, permezz ta' mekkaniżmi bijoloġiċi oħra, bħall-kataboliżmu proteolitiku.

F'dozi oghla minn 2 mg/kg, it-tneħħija ta' aflibercept hieles kienet madwar 1.0 L/kuljum ma' half-life

terminali ta' 6 ijiem.

Proteini b'piż molekulari għoli mhumiex imneħħija mis-sistema renali, għalhekk l-eliminazzjoni renali ta' aflibercept hija mistennija li tkun minima.

#### Linearità/nuqqas ta' linearità

B'mod konsistenti mad-dispożizzjoni tal-medicina li hi *target-mediated*, aflibercept hieles juri tneħħija aktar mgħagħgla (mhux lineari) f'dozi anqas minn 2 mg/kg, x'aktarx minhabba l-affinità għolja tal-irbit ta' aflibercept għall-VEGF endoġenu. It-tneħħija lineari osservata fid-doża ta' 2 sa 9 mg/kg hija x'aktarx minhabba l-mekkaniżmi bijoloġiċi mhux saturabbli ta' eliminazzjoni bħal kataboliżmu tal-proteini.

#### Popolazzjonijiet speċjali oħra

##### *Anzjani*

Ma kien hemm l-ebda effett taż-żmien fuq il-farmakokinetika tal-aflibercept hieles.

##### *Razza*

L-ebda effett tar-razza ma giet identifikata fl-analiżi tal-popolazzjoni.

##### *Sess*

Is-sess kien l-covariate l-aktar sinifikanti biex jispjega l-varjabbiltà bejn l-individwi għat-tneħħija ta' aflibercept hieles u l-volum bi tneħħija oghla ta' 15.5% u volum ta' distribuzzjoni oghla ta' 20.6% fl-irġiel milli fin-nisa. Dawn id-differenzi ma jaffetwawx l-espożizzjoni minhabba d-dożaġġ skont il-piż u l-ebda modifikazzjonijiet fid-doża skont is-sess ma huma meħtieġa.

##### *Piż*

Il-piż kellu effett fuq it-tneħħija ta' aflibercept hieles u l-volum tad-distribuzzjoni u dan irriżulta f'żieda ta' 29% fl-espożizzjoni ta' aflibercept f'pazjenti li jiżnu  $\geq 100$  kg.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Ma saru l-ebda studji formali fuq ZALTRAP f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. F'analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni b'dejta minn 1507 pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri malinni avvanzati li kienu qed jirċievu ZALTRAP bil- jew mingħajr kimoterapija, 63 pazjent b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubin totali  $> 1.0 \times - 1.5 \times$  ULN u kull tip ta' AST) u 5 pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (bilirubin totali  $> 1.5 \times - 3 \times$  ULN u kull tip ta' AST) kienu kkurati b'ZALTRAP. F'dawn il-pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif u moderat, ma kienx hemm effett fuq it-tneħħija ta' aflibercept. M'hemmx dejta disponibbli għal pazjenti b'indeboliment epatiku sever (bilirubin totali  $> 3 \times$  ULN u kull tip ta' AST).

#### *Indeboliment renali*

Ma saru l-ebda studji formali fuq ZALTRAP f'pazjenti b'indeboliment renali. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni saret fuq dejta miġbura minn 1507 pazjenti b'diversi tipi ta' tumuri malinni avvanzati li kienu qed jirċievu ZALTRAP bil- jew mingħajr kimoterapija. Din il-popolazzjoni kienet tinkludi; 549 pazjent b'indeboliment renali ħafif ( $CL_{CR}$  bejn 50-80 ml/min), 96 pazjenti b'indeboliment renali moderat ( $CL_{CR}$  bejn 30-50 ml/min), u 5 pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ( $CL_{CR} < 30$  ml/minuta). Din l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda differenza klinikament sinifikanti fit-tneħħija jew l-esponiment sistemiku (AUC) ta' aflibercept hieles f'pazjenti b'indeboliment renali moderat u ħafif bid-doża ta' ZALTRAP 4 mg/kg meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali studjati. L-ebda konklużjoni ma tista tittiehed għall-pazjenti b'indeboliment renali sever minhabba d-dejta limitata ħafna li hawn disponibbli. Fil-ftit pazjenti b'indeboliment renali sever, l-esponiment tal-medicina kien simili għal dak osservat f'pazjenti b'funzjoni renali normali.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Tossikoloġija u farmakoloġija fl-animali

Meta aflibercept gie mogħti fil-vina kull ġimgħa jew kull ġimagħtejn lix-xadini cynomolgus għal 6 xhur kien hemm tibdiliet fl-għadam (effetti fuq l-iżvilupp u l-iskelettru assjali u appendikulari), fil-

kavita nażali, fil-kliewi, fl-ovarji, u fil-glandola adrenali. Bosta minn dawn ir-riżultati marbutin mal-użu ta' aflibercept ġew osservati fl-iżgħar doża mogħtija li kienet tikkorrispondi għal konċentrazzjonijiet fil-plażma viċin dawk f'pazjenti bid-doża terapewtika. Ħafna mill-effetti kkaġunati minn aflibercept kienu riversibbli wara perjodu ta' 5 xhur mingħajr mediċina, bl-eċċezzjoni tar-riżultati fl-iskelettu u fil-kavita nażali. Ħafna mir-riżultati kienu meqjusa bħala relatati mal-attività farmakoloġika ta' aflibercept.

L-amministrazzjoni ta' aflibercept waslet għal dewmien fil-fejġan tal-feriti fil-fniek. Fil-mudelli ta' feriti fil-fond tal-ġilda kemm dawk ta' qtugħ kif ukoll ta' inciżjoni, l-amministrazzjoni ta' aflibercept waslet għal tnaqqis fir-rata tal-gheluq tal-gerħa, neovaskularizzazzjoni, epidermal hyperplasia/re-epithelialisation, u s-saħħa tensili. Aflibercept žied l-pressjoni tad-demem fl-animali gerriema normotensivi.

#### Karċinoġenesi u mutaġenesi

Ma sarux studji biex jevalwaw il-karċinoġeniċità jew il-mutaġeniċità ta' aflibercept.

#### Indeboliment fil-fertilità

Ma sarux studji speċifiċi ta' aflibercept fl-animali biex jevalwaw l-effett fuq il-fertilità. Madankollu, studju dwar it-tossicità b'doži ripetuti wrew li aflibercept jista' itellef il-funzjoni riproduttiva u l-fertilità. Fix-xadini cynomolgus femminili li kienu sesswalment maturi, kien hemm evidenza ta' inibizzjoni tal-funzjoni ovarja u tal-iżvilupp follikulari. Dawn l-animali tilfu wkoll iċ-ċiklu normali tal-menstrwazzjoni. Fix-xadini cynomolgus maskili li kienu sesswalment maturi kien hemm tnaqqis fil-motilità tal-isperma u žieda fl-inċidenza ta' anormalitajiet morfoloġiċi tal-isperma. Ma kien hemm ebda margini ta' espożizzjoni għall-pazjenti rigward dawn l-effetti. Dawn l-effetti kienu riversibbli kompletament fi żmien 8-18-il ġimġha wara l-aħħar injezzjoni.

#### Tossikoloġija tar-riproduzzjoni u tal-iżvilupp

Aflibercept ġie muri li huwa embrijotossiku u teratoġeniku meta mogħti ġol-vina lill-fniek tqal kull 3 ijiem matul il-perjodu tal-organogenesi (ġranet ta' tqala 6-18) b'doži madwar 1-15-il darba aktar mid-doża mogħtija lill-bniedem ta' 4 mg/kg kull ġimagħtejn. L-effetti osservati kienu jinkludu tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-omm tqila, numru akbar ta' assorbiment tal-feti, u inċidenza akbar ta' malformazzjonijiet tal-fetu esterni, vixxerali u skeletriċi.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sucrose  
Sodium chloride  
Sodium citrate dihydrate  
Citric acid monohydrate  
Polysorbate 20  
Sodium phosphate dibasic heptahydrate  
Sodium phosphate monobasic monohydrate  
Sodium hydroxide u/jew hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)  
Ilma għal injezzjoni

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn jew solventi ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunjett mhux miftuh

3 snin

#### Wara dilwizzjoni fil-borża tal-infuzjoni

L-istabbiltà kimikali u fiżikali waqt l-użu hija ta' 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C u għal 8 sigħat f'temperatura ta' 25°C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tintuża minnufih.

Jekk ma jintużax immedjament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, hlief jekk id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo**

- 4 ml ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieġ ċar borosilicate (tip I) u ta' 5 ml issiġillat b'tapp flang ma' għatu flip-off u diska miksija biex tissiġilla. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1 jew 3 kunjetti.
- 8 ml ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieġ ċar borosilicate (tip I) u ta' 5 ml issiġillat b'tapp flang ma' għatu flip-off u diska miksija biex tissiġilla. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniggar iehor**

ZALTRAP huwa sterili, ħieles minn kull preservattiv u mhux piroġeniku, għalhekk is-soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tiġi ppreparata minn professjonist tas-saħħa permezz ta' proċeduri sikuri u teknika aseptika.

Wiehed għandu joqgħod attent meta jkollu ZALTRAP f'idejh, u għandu jzomm f'moħħu l-użu ta' apparat protettiv, tagħmir protettiv personali (eż. ingwanti), u proċeduri ta' preparazzjoni.

#### Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infuzjoni

- Ifli tajjeb il-kunjett ZALTRAP. Is-soluzzjoni konċentrata għandha tkun ċara u mingħajr frak.
- Ibbażat fuq id-doża meħtieġa għall-pazjent, iġbed il-volum meħtieġ ta' konċentrat ZALTRAP mill-kunjett. Jista' jkunn hemm bżonn ta' aktar minn kunjett wiehed għall-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infuzjoni.
- Uża s-soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew is-soluzzjoni tal-glucose 5 % biex tiddilwixxi sakemm ikollok il-volum meħtieġ għall-amministrazzjoni. Il-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni finali ta' ZALTRAP għall-infuzjoni ġol-vini għandha tinżamm bejn 0.6 mg/ml sa 8 mg/ml ta' aflibercept.
- Għandhom jintużaw boroż tal-infuzjoni magħmulin mill-PVC u li fihom DEHP jew boroż ta' infuzjoni magħmula mill-polyolefin.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel ma tingħata. Jekk xi tibdil fil-kulur jew xi frak jiġi osservat, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintrema.
- ZALTRAP huwa kunjett li jintuża darba. Tergax tuża l-kunjett wara l-ewwel titqiba. Kull konċentrat mhux użat għandu jintrema.

#### L-għoti tas-soluzzjoni għall-infuzjoni

Soluzzjonijiet dilwiti ta' ZALTRAP għandhom jiġu mogħtija permezz ta' settijiet ta' infuzjoni li jkun fihom filtru tad-daqs ta' 0.2 mikron u magħmul mill-polyethersulfone.

Il-settijiet tal-infuzjoni għandhom ikunu magħmula minn wiehed mill-materjali li ġejjin:

- polyvinyl chloride (PVC) li jkun fih bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)
- PVC li m'għandux DEHP u li fih trioctyl-trimellitate (TOTM)
- Polypropylene
- PVC miksi bil-polyethylene
- Polyurethane

Filtri magħmula mill-polyvinylidene fluoride (PVDF) jew nylon m'għandhomx jintużaw.

#### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franza

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 01 Frar 2013  
Data ta' l-aħħar tiġdid: 21 Settembru 2017

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq iis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>



## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.  
81 Columbia Turnpike  
Rensselaer, NY 12144  
L-Istati Uniti

Regeneron Ireland Designated Activity Company  
Raheen Business Park,  
Limerick, L-Irlanda

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju u riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Meta l-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn għandhom jiġu pprezentati fl-istess hin.



**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ZALTRAP 25 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
aflibercept

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wiehed ta' 4 ml fih 100 mg ta' aflibercept (25 mg/ml).  
Kunjett wiehed ta' 8 ml fih 200 mg ta' aflibercept (25 mg/ml).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll sucrose, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, polysorbate 20, sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium hydroxide u/jew hydrochloric acid u ilma għall-injezzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

100 mg/4 ml  
Kunjett wiehed  
3 kunjetti

200 mg/8 ml  
kunjett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Kunjett għal doża wahda.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu fil-vina biss. Jintuża biss wara d-dilwizzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Shelf-life wara d-dilwizzjoni: ara l-fuljett ta' tagħrif.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi friġġ.

Ahżen fil-pakkett originali halli tipproteġi mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franza

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**Tikketta tal-kunjett**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

ZALTRAP 25 mg/ml konċentrat sterili  
Aflibercept  
Għall-użu biss minn ġol-vini

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

100 mg/4 ml  
200 mg/8 ml

**6. OHRAJN**



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

### ZALTRAP 25mg/ ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni aflibercept

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah, jew tghaddih lil professjonisti oħra tas-saħħa.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### X'hemm f'dan il-fuljett

1. X'inhu ZALTRAP u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu ZALTRAP
3. Kif għandek tieħu ZALTRAP
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen ZALTRAP
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu ZALTRAP u għalxiex jintuża

ZALTRAP fih aflibercept bħala sustanza attiva, proteina li taħdem billi timblokka l-iżvilupp ta' vini u arterji godda fit-tumur. Il-tumur jeħtieġ in-nutrijenti u l-ossigenu mid-demmm biex jikber. ZALTRAP jgħin biex iwaqqaf jew inaqqas it-tkabbir tat-tumur billi jinibixxi l-iżvilupp tal-arterji u l-vini.

#### Għalxiex jintuża ZALTRAP

ZALTRAP huwa medicina li tintuża għal kura ta' kanċer avanzat tal-kolon jew rektum (partijiet mill-musrana l-kbira) fl-adulti. Jingħata ma' medicini oħra msejha "kimoterapija", inkluż '5 fluorouracil', 'folinic acid', u 'irinotecan'.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu ZALTRAP

##### Tużax ZALTRAP

- jekk inti allergiku għal aflibercept jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- f'għajnejk, għax jista' jwassal għal ħsara severa.

Jekk jogħġbok aqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif għall-medicini l-oħra ("kimoterapija") li huma parti mill-kura tiegħek, biex tara jekk dawn huma adattati għalik. Jekk m'intix ċert, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk hemm xi raġunijiet għaliex inti ma tistax tuża dawn il-medicini.

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata ZALTRAP u waqt il-kura tiegħek jekk:

- għandek xi problemi ta' fsada jew jekk tinnota xi fsada wara t-trattament (ara sezzjoni 4) jew jekk thoss għeja estrema, dgħjufija, sturdament, jew ikun hemm tibdil fil-kulur tal-ippurgar tiegħek. Jekk il-fsada hija severa, it-tabib tiegħek iwaqqaf il-kura tiegħek b'ZALTRAP. Dan għaliex ZALTRAP jista' jżid ir-riskju ta' fsada.

- għandek xi problemi f'halqek jew fi snienek bħal saħħa dentali hażina, mard fil-hanek jew għandek ippjanat xi tneħħija ta' sinna u speċjalment jekk qabel ġejt ittrattat b'xi bisphosphonate (użat għat-trattament jew prevenzjoni ta' disturbi fl-għadam). Ġie irrapportat effett sekondarju msejjaħ osteonekrozi (hsara fl-għadma tax-xedaq) f'pazjenti bil-kanċer ittrattati b'ZALTRAP. Jista' jinghatalek parir biex tagħmel eżaminazzjoni dentali qabel ma tibda t-trattament b'ZALTRAP. Waqt li qed/a tieħu t-trattament b'ZALTRAP għandek iżżomm igijene orali tajba (li jinkludi li taħsel snienek b'mod regolari) u tirċievi eżaminazzjoni dentali b'mod regolari. Jekk għandek id-dentaturi għandek taċċerta ruħek li dawn huma mwahħlin sew. Jekk qabel irċevejt ukoll jew qed tirċievi bisphosphonates minn ġol-vini, trattament dentali jew kirurgija dentali (eż. qligħ ta' snien), għandu jiġi evitat. Informa lit-tabib tiegħek dwar it-trattament dentali tiegħek u għid lid-dentist tiegħek li qed/a tiġi ttrattat/a b'ZALTRAP. Waqt u wara t-trattament b'ZALTRAP għandek tikkuntattja b'mod immedjat lit-tabib jew lid-dentist tiegħek jekk ikollok xi problemi b'halqek jew bi snienek bħal snien li jiċċaqalqu, uġiġħ jew nefħa, xi feriti fil-halq li ma jfiqqux jew ikollok xi tnixxija, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' osteonekrozi tax-xedaq.
- għandek mard fejn l-imsaren tiegħek huwa fjammati, bħal taqsuma infettata tal-ħajt tal-musrana (imsejħa wkoll "divertikulite"), ulċeri fl-istonku jew kolite. Dan huwa minħabba li ZALTRAP jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw toqob fil-ħajt tal-musrana. Jekk dan jiġri lilek, it-tabib tiegħek iwaqqaf il-kura tiegħek b'ZALTRAP.
- kellek xi anormalitajiet fl-intern bħal passaġġi fil-ġisem bejn l-organi interni u l-ġilda jew tessuti oħra (imsejħa wkoll "fistula"). Jekk tiżviluppa din kundizzjoni bħal din jew xi passaġġ waqt il-kura, it-tabib tiegħek iwaqqaf il-kura tiegħek b'ZALTRAP.
- għandek pressjoni għolja tad-demem. Zaltrap jista' jżid il-pressjoni fid-demem (ara sezzjoni 4) u t-tabib tiegħek ikollu bżonn jimmonitorja l-pressjoni tad-demem tiegħek u jista' jaġħmel aġġustament fil-mediċini tiegħek tal-pressjoni jew id-doża tiegħek ta' ZALTRAP. Għalhekk huwa wkoll importanti li tghid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk għandek problemi tal-qalb oħra peress li pressjoni għolja tad-demem tista' tagħmel dawn il-problemi aghar.
- għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.
- ikollok qtuġħ ta' nifs (dispnea) meta tagħmel xi sfoz jew meta timtedd, għeja eċċessiva jew jintefhu s-saqajn li jistgħu jkunu sinjali ta' insuffiċjenza kardijaka.
- ikollok sinjali ta' embolu tad-demem (ara sezzjoni 4). Is-sinjali ta' embolu tad-demem jistgħu jvarjaw skont fejn jiżviluppa (eż. pulmuni, riġel, qalb jew il-moħħ), imma jistgħu jinkludu sintomi bħal uġiġħ fis-sider, sogħla, qtuġħ ta' nifs jew diffikultà biex tieħu n-nifs. Sinjali oħra jistgħu jinkludu nefħa f'sieq waħda jew fit-tnejn, uġiġħ jew tenerezza f'sieq waħda jew fit-tnejn, nuqqas ta' kulur u sħana tal-ġilda fuq ir-riġel affettwat jew vini viżibbli. Tista' wkoll tippreżenta ruħha bħala nuqqas ta' sensazzjoni jew sensazzjoni dgħajfa f'daqqa waħda fil-wiċċ, fid-dirgħajn, jew fis-saqajn. Sinjali oħra jinkludu thossok konfuż, problemi tal-vista, mixi, koordinazzjoni jew tal-bilanċ, problemi fid-diskors jew fit-taħdit. Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi, kellek lit-tabib tiegħek peress li t-tabib tiegħek jista' jixtieq jikkura s-sintomi tiegħek u twaqqaf il-kura tiegħek bl ZALTRAP.
- għandek problemi fil-kliewi (proteina fl-awrina), peress li t-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek u jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek ta' ZALTRAP.
- in-numru tiegħek ta' ċelluli bojod tad-demem huwa baxx wisq. Zaltrap jista' jnaqqas in-numru ta' ċelluli bojod fid-demem tiegħek u t-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-għadd ta' ċelluli bojod tiegħek u jista' jaġġustha medicinally oħra biex jiżied dan. Jekk jinstab li l-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem tiegħek huwa baxx, it-tabib tiegħek jista' jdum ma jibdilek il-kura tiegħek.

- ikollok dijarea severa jew fit-tul, thossok ma tiflaħx (tqalligh) jew qed tirremetti (rimettar) - dawn jistghu jikkagunaw telf serju ta' fluwidu mil-gisem (imsejha 'desidratazzjoni'). It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkurak b' medicini oħra u / jew fluwidi mogħtija ġol-vina.
- jekk qatt kellek xi allergiji - reazzjonijiet allergiċi serji jistghu jiġru waqt il-kura b'ZALTRAP (ara sezzjoni 4). It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkura r-reazzjoni allergika jew iwaqqaf il-kura tiegħek b'ZALTRAP.
- jekk neħhejt xi sinna jew kellek kwalunkwe forma oħra ta' kirurgija fl-aħħar 4 ġimgħat, jew se tagħmel xi operazzjoni jew proċedura għand id-dentist jew medika, jew għandek ferita wara l-kirurgija li ma fiqitx. It-tabib tiegħek se jwaqqaf temporanjament it-trattament qabel u wara l-kirurgija.
- jekk ikollok aċċessjonijiet (attakki ta' puplesija). Jekk ikollok bidliet fil-vista tiegħek jew konfużjoni, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf il-kura tiegħek b'ZALTRAP.
- għandek 65 sena jew aktar u għandek dijarea, sturdament, dgħjufija, telf fil-piż, jew telf sever ta' fluwidu mill-gisem (imsejha 'desidratazzjoni'). It-tabib tiegħek għandu jimmonitorjad bir-reqqa.
- jekk il-livell tiegħek ta' attività ta' kuljum huwa limitat jew jiggrava waqt il-kura. It-tabib tiegħek għandu jimmonitorjak bir-reqqa.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik (jew m'intix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier qabel ma' tingħata ZALTRAP u waqt il-kura tiegħek.

Waqt il-kura, it-tabib tiegħek se jaħmel numru ta' testijiet biex jiċċekkja l-funzjoni tal-gisem tiegħek u kif qed taħdem il-medicina. It-testijiet jistghu jinkludu testijiet tad-demmu u l-awrina, x-ray jew metodi oħra ta' skanjar u / jew testijiet oħra.

ZALTRAP jingħata permezz ta' dripp (infużjoni) f' waħda mill-vini tiegħek għall-kura tal-kanċer avanzat tal-kolon jew tar-rektum. ZALTRAP m'għandux jiġi injettat fil-għajn għax jista' jwassal għal ħsara severa.

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-medicina mhijiex għat-tfal jew adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena għax is-sigurtà u l-benefiċċju tal-użu ta' ZALTRAP fi tfal u adolexxenti ma ġewx determinati.

### **Medicini oħra u ZALTRAP**

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew se tieħu xi medicini oħra. Dan jista' jinkludi medicini mingħajr ricetta u medicini erbali.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

M'għandekx tuża ZALTRAP waqt it-tqala sakemm inti u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li l-benefiċċju għalik huwa akbar minn kull riskju possibbli għalik jew għat-tarbija tiegħek li għadha ma twelditx. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila għandek tuża kontraċezzjoni effettiva (ara t-taqsimha Kontraċezzjoni hawn taħt għal dettalji dwar kontraċezzjoni maskili u femminili). Din il-medicina tista' tagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek li għadha ma twelditx peress li tista' twaqqaf il-formazzjoni ta' vini u arterji godda.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-medicina jekk inti qed tredda'. Dan huwa minħabba li mhux magħruf jekk il-medicina tgħaddix fil-halib tas-sider.

ZALTRAP jista' jaffettwa l-fertilità maskili u femminili. Kellem lit-tabib tiegħek għal parir jekk qed tippjana li ssir omm jew missier ta' tarbija.

### **Kontraċezzjoni**

Irgiel u nisa li jistghu jsiru missirijiet jew ikollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva:

- waqt it-trattament b'ZALTRAP u

għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża tal-kura.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Inti jista' jkollok effetti sekondarji li jaffettwaw il-vista tiegħek, il-koncentrazzjoni jew il-kapaċità li tirreagixxi. Jekk jigrigi dan, issuqx u tużax għodda jew magni.

### **ZALTRAP fih sodium**

Din il-medicina fiha sa 22 mg ta' sodium, (il-komponent ewlieni f'melħ oħxon/fin) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 1.1 % tat-tehid massimu rrakkomandat ta' kuljum mid-dieta ta' sodium għal adult.

## **3. Kif jinghata ZALTRAP**

ZALTRAP jinghatalek minn tabib jew infermier li għandu esperjenza fl-użu tal-'kimoterapija'. Huwa mogħti minn dripp (infużjoni) f'wahda mill-vini tiegħek. ZALTRAP m'għandux jiġi injettat fil-għajn għax jista' jwassal għal hsara severa.

Il-medicina għandha tiġi dilwita qabel ma tinghata. Informazzjoni Prattika għall-immaniġġjar u l-amministrazzjoni ta' ZALTRAP għal tobbja, infermiera u spizjara meta jużaw din il-medicina hija pprovduta ma' dan il-fuljett.

### **Kemm-il darba se tircievi l-kura**

- Il-dripp (infużjoni) idum għal madwar siegħa.
- Normalment tinghata l-infużjoni darba kull ġimagħtejn
- Id-doża rakkomandata hi ta' 4 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tiegħek. It-tabib tiegħek jiddeċiedi d-doża korretta għalik
- It-tabib tiegħek jiddeċiedi kemm-il darba għandek tinghata l-medicina u jekk għandek bżonn ta' bidla fid-doża.

ZALTRAP se jinghata ma' medicini kimoterapewtiċi oħra inkluż '5-fluorouracil', 'folinic acid', u 'irinotecan'. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi d-doži xierqa għal dawn il-medicini l-oħra ta' kimoterapija.

Il-kura tkompli sakemm it-tabib tiegħek jaħseb li it-trattament huwa ta' benefiċċju għalik, u l-effetti sekondarji huma aċċettabbli.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' jkollha effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. L-effetti sekondarji elenkati hawn isfel kienu osservati meta ZALTRAP inghata flimkien ma' kimoterapija.

### **Effetti sekondarji serji**

**Kellem lit-tabib tiegħek minnufih, jekk tinnotta xi effetti sekondarji serji minn dawn li ġejjin – jista' jkollok bżonn kura medika urgenti:**

- **Fsada: Komuni hafna** (tista' taffettwa aktar minn 1 minn kull 10 persuni) – din tinkludi fsada mill-immieher, iżda tista' tinkludi wkoll fsada severa fl-imsaren tiegħek u partijiet oħra tal-ġisem, li tista' twassal għall-mewt. Sinjali jistgħu jinkludu thossok għajjen hafna, dgħajjef, u/jew sturdut, jew ikun hemm bidliet fil-kulur tal-ippurgar tiegħek.

- **Ugħigh fil-halq, fis-sniien u/jew fix-xedaq, nefha jew feriti li ma jfiqqux fil-halq jew fix-xedaq, tnixxija, tirżih jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew sinna li tibda tiċċaqlaq: Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100) – dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' hsara fl-għadma tax-xedaq Għid lit-tabib jew lid-dentist tiegħek b'mod immedjat jekk ikollok dawn is-sintomi waqt it-trattament b'ZALTRAP jew wara li tkun waqfaft it-trattament.
- **Toqob fil-musrana** (imsejha wkoll 'perforazzjoni gastro-intestinali'): **Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna) - dan huwa toqba fl-istonku, fil-pajp tal-ikel jew l-imsaren. Dan jista' jwassal għall-mewt. Sinjali jistgħu jinkludu ugħigh fl-istonku, thossok ma tiflahx (rimettar), deni jew thoss il-bard.
- **Konnessjonijiet jew passagġi fil-gisem bejn l-organi interni u l-gilda jew tessuti ohra** (imsejha wkoll "fistula"): **Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni) - dawn il-konnessjonijiet jew passagġi anormali jistgħu jiffurmaw per eżempju, bejn l-imsaren u l-gilda tiegħek. Kultant, jiddependi fejn jiġri dan, jista' jkollok tnixxija mhux tas-soltu f'dak il-post jew jekk m'intix ċert kellem lit-tabib tiegħek.
- **Pressjoni għolja** (imsejha wkoll 'ipertensjoni'): **Komuni hafna** (tista' taffettwa aktar minn 1 minn kull 10 persuni) – din tista' tiżviluppa jew tmur għall-agħar. Jekk il-pessjoni ma tkunx ikkontrollata, tista' tikkawża puplesija u problemi tal-qalb u l-kliewi. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja l-pessjoni tad-demem tiegħek matul il-kura tiegħek.
- **Insuffiċjenza tal-qalb** (imsejha wkoll insuffiċjenza kardijaka): **Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna) – Is-sinjali jistgħu jinkludu qtugh ta' nifs meta timtedd jew tagħmel xi sfoz, għeja eċċessiva jew nefha fis-saqajn.
- **Imblukkar tal-arterji minn embolu** (imsejha wkoll 'avveniment arterjali trombo-embolitiku'): **Komuni** (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10 persuni) - dan jista' jwassal għal puplesija jew attack tal-qalb. Sinjali jistgħu jinkludu ugħigh fis-sider jew toqol fis-sider, thossok bla sensazzjoni f'daqqa jew ikollok sensazzjoni ta' dgħujfija fil-wiċċ, dirghajn, jew saqajn. Sinjali ohra jinkludu thossok konfuż, problemi bil-vista, mixi, koordinazzjoni jew bil-bilanċ; jew problemi biex titkellem jew tgedwid fit-tahdit.
- **Imblukkar tal-vini minn embolu** (imsejha wkoll 'avveniment venali trombo-embolitiku'): **Komuni** (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 10 persuni) - dan jista' jinkludi embolu fil-pulmun jew fis-saqajn. Sinjali jistgħu jinkludu ugħigh fis-sider, sogħla, qtugh ta' nifs, diffikultà biex tiehu nifs jew sogħla bid-demem. Sinjali ohra jinkludu nefha f'sieq waħda jew fit-tnejn, ugħigh jew tenerezza f'sieq waħda jew fit-tnejn waqt li tkun wieqaf jew timxi, shana fil-gilda fuq ir-rigel affettwat, gilda hamra jew nuqqas ta' kulur fir-rigel affettwat jew vini vizibbli.
- **Proteina fl-awrina** (imsejha wkoll 'protejnurja'): **Komuni hafna** (tista' taffettwa aktar minn 1 minn kull 10 persuni) – din hija komuni hafna u tidher fit-testijiet. Dan jista' jinkludi nefha fis-saqajn jew fil-gisem kollu u tista' tkun relatata mal-mard tal-kliewi.
- **Għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demem** (imsejjah wkoll newtopenja): **Komuni hafna** (tista' taffettwa aktar minn 1 minn kull 10 persuni) - dan jista' jikkawża infezzjonijiet serji. It-tabib tiegħek jagħmel testijiet tad-demem regolari biex jiċċekkja l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demem tiegħek matul il-kura tiegħek. Jista' wkoll jippreskrivi medicina msejha "G-CSF" li tgħin biex tipprevjeni kumplikazzjonijiet jekk l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demem tiegħek huwa baxx wisq. Sinjali ta' infezzjoni jistgħu jinkludu deni, bard, sogħla, hruq meta tgħaddi l-awrina jew ugħigh fil-muskoli. Għandek tiċċekkja t-temperatura tiegħek spiss waqt il-kura b'din il-medicina.
- **Dijarea u desidratazzjoni: Komuni hafna** (tista' taffettwa aktar minn 1 minn kull 10 persuni) għad-dijarea u **Komuni** (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni) għad-desidratazzjoni - dijarea severa u tkun ma tiflahx (rimettar) jistgħu jikkawżaw telf eċċessiv ta' fluwidu (imsejha 'desidratazzjoni') u melh mill-gisem (elettriliti). Sinjali jistgħu jinkludu sturdament speċjalment

meta tqum bil-wieqfa. Jista' jkollok b'zonn tmur l-isptar għal kura. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini li jwaqqfu jew jimmaniġġjaw id-dijarea u l-sensazzjoni li thossok ma tiflahx (rimettar).

- **Reazzjonijiet allergiċi: Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni) - dawn jistgħu jiġru wara ftit minuti li tkun haadt l-infuzjoni tiegħek. Sinjali ta' reazzjoni allergika jistgħu jinkludu raxx jew haakk, hmura tal-gilda, thossok sturdut jew mintix f' sikktek, qtugħ ta' nifs, għoqla fis-sider jew fil-gerżuma, jew nefha tal-wiċċ. Għid lit-tabib jew l-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sinjali matul jew ftit wara l-infuzjoni ta ZALTRAP.
- **Feriti li jfiq bil-mod jew ma jfiq xejn: Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna) - dan jiġri meta ċikatriċi ma tfixx tajjeb jew ikun hemm problemi biex jingħalqu, jew jekk il-ferita terġa tinftaħ. It-tabib tiegħek iwaqqaf din il-mediċina għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel kirurġija ippjanata u sakemm il-ferita tfieq għal kollox.
- **Effett sekondarju li jaffettwa s-sistema nervuża tiegħek** (imsejjaħ 'sindromu ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli' jew PRES): **Mhux komuni** (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna) - sinjali jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, thossok konfuż jew aċċessjonijiet bi jew mingħajr pressjoni għolja tad-demmm.

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih, jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq.

#### **Effetti sekondarji ohra jinkludu:**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm (lewkopenja)
- tnaqqis fin-numru ta' ċerti ċelluli fid-demmm li jgħinu d-demmm biex jagħqad (tromboċitopenija)
- tnaqqis fl-aptit
- uġiġħ ta' ras
- l-imnieher jinfaraġ
- bidliet fil-vuċi eż. żvilupp ta' vuċi maħnuqa
- diffikultà biex tieħu n-nifs
- selhiet fil-halq li juġġħu
- Uġiġħ fl-istonku
- nefha u nuqqas ta' sensazzjoni fl-idejn u s-saqajn li jiġru ma' kimoterapija (imsejjaħ 'Palmar Plantar Erythrodysesthesia syndrome')
- thossok għajjen jew dgħajjef
- Telf ta' piż
- problemi fil-kliewi b'żieda fil-kreatinina (jimmarka l-funzjoni tal-kliewi)
- problemi fil-fwied b'żieda fl-enzimi tal-fwied.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- infezzjoni fl-apparat urinarju
- infjammazzjoni ġewwa l-imnieher u l-parti ta' fuq tal-gerżuma
- uġiġħ fil-halq jew il-grizmejn
- imnieher inixxi
- murliti, fsada jew uġiġħ fil-passaġġ ta' wara
- infjammazzjoni ġewwa l-halq
- uġiġħ fis-snien
- tibdil fil-kulur tal-gilda.

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- żieda fil-proteina fl-awrina, żieda fil-kolesterol fid-demmm, u nefha minn fluwidu żejjed (edima) (imsejjaħ wkoll 'sindromu nefrotiku')
- demmm jagħqad fil-vini żgħar hafna (imsejjaħ wkoll 'mikroangjopatija trombotika').

**Mhux maghrufa** (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):

- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#)\*. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5.. Kif taħzen ZALTRAP**

Żomm din il-medicina fejn ma jidherx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna ta' barra u fuq it-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Informazzjoni dwar il-ħażna u l-ħin biex jintuża ZALTRAP, wara li jkun ġie dilwit u huwa lest biex jintuża, huwa deskritt fl-'Informazzjoni Prattika għal Professjonisti tas-Saħħa dwar il-preparazzjoni u l-immaniġġjar ta' ZALTRAP 25mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni' fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Tużax ZALTRAP jekk tinnota xi fraq jew tibdil fil-kulur tal-medicina fil-kunjett jew fil-borża tal-infużjoni.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih ZALTRAP**

- Is-sustanza attiva hija aflibercept. Millilitru wieħed ta' konċentrat fih 25 mg aflibercept. Kunjett wieħed ta' 4 ml ta' konċentrat fih aflibercept 100 mg. Kunjett wieħed ta' 8 ml ta' konċentrat fih aflibercept 200 mg.
- Is-sustanzi l-oħra huma: sucrose, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, polysorbate 20, sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium hydroxide u/jew hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet.

### **Kif jidher ZALTRAP u l-kontenut tal-pakkett**

ZALTRAP huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili). Il-konċentrat huwa soluzzjoni ċara, bla kulur jagħti fl-isfar.

- 4 ml ta' konċentrat f'kunjett tal-5 ml tal-ħġieġ ċar magħmul mil-borosilicate (tip I), issiġillat permezz ta' tapp bi flang bl-għatu flip-off u diska laminata li tissiġilla mdaħħla fuq gewwa. Daqs tal-pakkett hu ta' kunjett wieħed jew 3 kunjetti.
- 8 ml ta' konċentrat f'kunjett tal-10 ml tal-ħġieġ ċar magħmul mil-borosilicate (tip I), issiġillat permezz ta' tapp bi flang bl-għatu flip-off u diska laminata li tissiġilla mdaħħla fuq gewwa. Daqs tal-pakkett hu ta' kunjett wieħed.



Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistgħu jitpoġġew fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franza

**Manifattur**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Hoechst  
65926 Frankfurt am Main  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam tas-saħħa:

**INFORMAZZJONI PRATTIKA GHALL-PROFESSJONISTI FIL-QASAM TAS-SAHHA DWAR IL-PREPARAZZJONI U L-IMMANIĠĠJAR TA' ZALTRAP 25 mg/ml KONĊENTRAT GHAL SOLUZZJONI GHALL-INFUŻJONI**

Din l-informazzjoni tissupplimenta s-sezzjonijiet 3 u 5 għall-utent.

Huwa importanti li inti taqra l-kontenut kollu ta' din il-proċedura qabel l-preparazzjoni ta' soluzzjoni għall-infużjoni.

ZALTRAP huwa konċentrat sterili, hieles mill-preservattivi u l-piroġeniċi, għalhekk is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi ppreparata minn professjonist fil-qasam mediku permezz ta' proċeduri tas-saħħa u s-sigurtà u proċedura asettika.

Wieħed għandu joqgħod attent meta jimmaniġġja ZALTRAP, u għandu juża l-apparat ta' protezzjoni neċessarju, tagħmir protettiv personali (eż. ingwanti), u proċeduri ta' preparazzjoni.

### Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infuzjoni

- Iċċekkja tajjeb il-kunjett ZALTRAP viżwalment qabel l-użu. Is-soluzzjoni konċentrata għandha tkun ċara u mingħajr frak.
- Skont id-doża meħtieġa għall-pazjent, iġbed il-volum meħtieġ ta' konċentrat ZALTRAP mill-kunjett. Jista' jkun hemm bżonn aktar minn kunjett wieħed għall-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infuzjoni.
- Iddilwixxi l-konċentrat mittiehed għall-volum meħtieġ li se jkun amministrat b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew 5 % glucose soluzzjoni għall-infuzjoni. Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni ZALTRAP għall-infuzjoni ġol-vini għandha tinżamm fil-medda ta' 0.6 mg/ml għal 8 mg/ml ta' aflibercept.
- Boroż tal-infuzjoni tal-PVC li fihom DEHP jew boroż ta' infuzjoni ta' polyolefin għandhom jintużaw.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel ma tingħata. Jekk jiġi osservat xi tibdil fil-kulur jew xi frak, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintrema.
- ZALTRAP huwa kunjett li jintuża darba. Terġax ittaqqab il-kunjett wara t-titqiba inizjali. Kull konċentrat mhux użat għandu jintrema.

### Żmien kemm idum tajjeb wara d-dilwizzjoni fil-borża tal-infuzjoni

Stabilità kimika u fiżika waqt l-użu hija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C u għal 8 sigħat f'temperatura ta' 25°C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tintuża minnufih.

Jekk ma tintużax immedjatement, il-perjodu ta' żmien fejn tinħażen waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C ħlief jekk id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asemi kkontrollati u validati.

### Metodu ta' amministrazzjoni

ZALTRAP għandu jingħata biss bħala infuzjoni fil-vini fuq siegħa. Minħabba l-iperosmolalità (1000 mOsmol /kg) tal-konċentrat ZALTRAP, konċentrat ZALTRAP li ma jkunx dilwit m'għandux jingħata bħala bolus ġol-vina. ZALTRAP m'għandux jingħata bħala injezzjoni ġol-vitriju (ara taqsim 2 tal-fuljett ta' tagħrif).

Kull kunjett ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni għandu jintuża darba (doża waħda) biss.

Soluzzjonijiet dilwiti ta' ZALTRAP għandhom jiġu amministrati bl-użu ta' settijiet ta' infuzjoni li jkun fihom filtru ta' 0.2 micron magħmul mill-polyethersulfone.

Il-settijiet tal-infuzjoni għandhom ikunu magħmula minn wieħed mill-materjali li ġejjin:

- polyvinyl chloride (PVC) li jkun fih bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)
- PVC ħieles minn DEHP li fih trioctyl-trimellitate (TOTM)
- polypropylene
- PVC miksi mill-polyethylene
- polyurethane

Filtri magħmula mill-polyvinylidene fluoride (PVDF) jew nylon m'għandhomx jintużaw.

### Rimi

Kull medicina li mhix użata jew skart għandhom jintremew kif jitolbu l-liġijiet lokali.