

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZALTRAP 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține aflibercept* 25 mg.

Un flacon a 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține aflibercept 100 mg.

Un flacon a 8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține aflibercept 200 mg.

* Afliberceptul este produs prin expresia la mamifere într-un sistem de celule K-1 din ovarul de hamster chinezesc (*chinese hamster ovary* CHO), utilizând tehnologia ADN recombinant.

Excipient(excipienți) cu efect cunoscut:

Fiecare flacon de 4 ml conține 0,484 mmol sodiu, echivalent cu 11,118 mg sodiu, iar flaconul de 8 ml conține 0,967 mmol sodiu, echivalent cu 22,236 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ZALTRAP în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI) este indicat la adulți cu cancer colorectal metastatic (CCRm), care este rezistent la sau a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină.

4.2 Doze și mod de administrare

ZALTRAP trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată de ZALTRAP este de 4 mg/kg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament.

Schema de tratament FOLFIRI care trebuie utilizată este irinotecan 180 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute și acid folinic (amestec racemic) 400 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durata de 2 ore, administrate în același timp în ziua 1, utilizând o linie de perfuzie în „Y”, urmate de administrarea 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² în bolus intravenos, apoi de 5-FU în doză de 2400 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă continuă cu durata de 46 de ore.

Ciclul de tratament se repetă la interval de 2 săptămâni.

Tratamentul cu ZALTRAP trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Modificarea dozei

Tratamentul cu ZALTRAP trebuie întrerupt în caz de (vezi pct. 4.4):

- Hemoragie severă
- Perforație gastro-intestinală (GI)
- Formare de fistule
- Hipertensiune arterială care nu este controlată adecvat cu tratament antihipertensiv sau apariția unei crize hipertensive sau a encefalopatiei hipertensive
- Insuficiență cardiacă și scădere a fracției de ejeție
- Evenimente tromboembolice arteriale (ETA)
- Evenimente tromboembolice venoase de gradul 4 (inclusiv embolie pulmonară)
- Sindrom nefrotic sau microangiopatie trombotică (MAT)
- Reacții severe de hipersensibilitate (inclusiv bronhospasm, dispnee, angioedem și anafilaxie) (vezi pct. 4.3 și 4.4)
- Compromitere a cicatrizării plăgilor, care necesită intervenție medicală
- Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) (cunoscut și sub denumirea de sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR))

Administrarea ZALTRAP trebuie întreruptă temporar cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală electivă (vezi pct. 4.4).

Temporizarea tratamentului cu ZALTRAP/FOLFIRI sau modificarea dozei	
Neutropenie sau trombocitopenie (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Administrarea ZALTRAP/FOLFIRI trebuie temporizată până când numărul neutrofilelor este $\geq 1,5 \times 10^9/l$ sau numărul trombocitelor este $\geq 75 \times 10^9/l$.
Neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic	Doza de irinotecan trebuie redusă cu 15-20% pentru ciclurile următoare. În caz de recurență, dozele de 5-FU pentru bolus și perfuzie trebuie reduse suplimentar cu 20% pentru ciclurile următoare. În caz de recurență după reducerea dozelor de irinotecan și 5-FU, poate fi luată în considerare reducerea dozei de ZALTRAP la 2 mg/kg. Poate fi luată în considerare utilizarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF).
Reacții de hipersensibilitate ușoare până la moderate la ZALTRAP (inclusiv eritem facial, erupție cutanată tranzitorie, urticarie și prurit) (vezi pct. 4.4)	Perfuzia trebuie întreruptă temporar, până la remiterea reacției. Se poate utiliza tratamentul cu corticosteroizi și/sau antihistaminice după cum este indicat din punct de vedere clinic. Pentru ciclurile următoare poate fi luată în considerare administrarea în prealabil de corticosteroizi și/sau antihistaminice.
Reacții de hipersensibilitate severe (inclusiv bronhospasm, dispnee, angioedem și anafilaxie) (vezi pct. 4.3 și 4.4)	Tratamentul cu ZALTRAP/FOLFIRI trebuie întrerupt și trebuie administrat tratamentul medical adecvat.

Temporizarea tratamentului cu ZALTRAP și modificarea dozei	
Hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4)	Tratamentul cu ZALTRAP trebuie întrerupt temporar până când hipertensiunea arterială este controlată. În cazul recurenței hipertensiunii arteriale semnificative clinic sau severe, administrarea ZALTRAP trebuie întreruptă până la obținerea controlului hipertensiunii arteriale, iar doza trebuie redusă la 2 mg/kg pentru ciclurile următoare.
Proteinurie (vezi pct. 4.4)	Tratamentul cu ZALTRAP trebuie întrerupt în cazul proteinuriei ≥ 2 grame pe 24 ore și reluat când proteinuria este < 2 grame pe 24 ore. În caz de recurență, tratamentul trebuie întrerupt până când proteinuria este < 2 grame pe 24 ore, iar ulterior doza se reduce la 2 mg/kg.
Modificarea dozei de FOLFIRI în cazul utilizării în asociere cu ZALTRAP	
Stomatită severă și sindrom eritrodisesteziac palmo-plantar	Doza de 5-FU pentru bolus și doza de 5-FU pentru perfuzie trebuie reduse cu 20%.
Diaree severă	Doza de irinotecan trebuie redusă cu 15-20%. Dacă diareea severă reapare la un ciclu subsecvent, dozele de 5-FU pentru bolus și perfuzie trebuie reduse, de asemenea, cu 20%. Dacă diareea severă persistă după efectuarea ambelor reduceri ale dozei, tratamentul cu FOLFIRI trebuie întrerupt. Se poate utiliza tratament cu medicamente antidiareice și rehidratare, după cum este necesar.

Pentru informații suplimentare privind toxicitatea irinotecanului, a 5-FU și a acidului folinic, citiți rezumatele corespunzătoare ale caracteristicilor produsului în vigoare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiul pivot CCRm, 28,2% din pacienți aveau vârste cuprinse între ≥ 65 și < 75 , iar 5,4% din pacienți aveau vârste ≥ 75 ani. La persoanele vârstnice nu sunt necesare ajustări ale dozei de ZALTRAP.

Insuficiență hepatică

Nu au existat studii validate efectuate cu ZALTRAP la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, datele clinice sugerează faptul că nu sunt necesare modificări ale dozei de aflibercept. La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu există date privind administrarea afliberceptului.

Insuficiență renală

Nu au existat studii validate efectuate cu ZALTRAP la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, datele clinice sugerează faptul că nu sunt necesare modificări ale dozei inițiale. La pacienții cu insuficiență renală severă există date foarte limitate; prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu precauție.

Copii și adolescenți

ZALTRAP nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de cancer colorectal metastatic.

Mod de administrare

ZALTRAP trebuie administrat numai sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră. Din cauza hiperosmolalității (1000 mOsmol/kg) concentratului ZALTRAP, concentratul nediluat de ZALTRAP nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau bolus intravenos. ZALTRAP nu trebuie administrat sub formă de injecție intravitroasă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Fiecare flacon cu concentrat pentru soluție perfuzabilă este destinat numai unei singure utilizări (unidoză).

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare și seturile de perfuzie pentru administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la aflibercept sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizare oftalmică/intravitroasă, din cauza proprietăților hiperosmotice ale ZALTRAP (vezi pct. 4.4).

Pentru contraindicațiile referitoare la componentele FOLFIRI (irinotecan, 5-FU și acid folinic), citiți versiunile curente ale Rezumatului caracteristicilor produsului pentru medicamentele corespunzătoare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragie

La pacienții tratați cu aflibercept s-a raportat un risc crescut de hemoragie, inclusiv evenimente hemoragice severe și, uneori, letale (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de sângerare GI și alte tipuri de sângerări severe. Aflibercept nu trebuie administrat la pacienți cu hemoragie severă (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI s-a raportat apariția trombocitopeniei. Monitorizarea hemoleucogramei complete (HLG) împreună cu numărul trombocitelor este recomandată la momentul inițial, înainte de inițierea fiecărui ciclu cu aflibercept și după cum este necesar din punct de vedere clinic. Administrarea ZALTRAP/FOLFIRI trebuie amânată până când numărul trombocitelor este $\geq 75 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.2).

Perforație gastro-intestinală

La pacienții tratați cu aflibercept s-a raportat perforație GI, inclusiv perforație GI letală (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de perforație GI. Tratamentul cu aflibercept trebuie întrerupt la pacienții care prezintă perforație GI (vezi pct. 4.2).

Formare de fistule

La pacienții tratați cu aflibercept a apărut formarea de fistule cu localizare GI și non-GI (vezi pct. 4.8).

Tratamentul cu aflibercept trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă fistule (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială

La pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI s-a observat un risc crescut de hipertensiune arterială de gradul 3-4 (inclusiv hipertensiune arterială și un caz de hipertensiune arterială esențială) (vezi pct. 4.8).

Hipertensiunea arterială preexistentă trebuie controlată în mod adecvat înainte de inițierea tratamentului cu aflibercept. Nu trebuie inițiat tratamentul cu aflibercept dacă hipertensiunea arterială nu poate fi controlată în mod adecvat. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale la interval de două săptămâni, inclusiv înainte de fiecare administrare sau în timpul tratamentului cu aflibercept, după cum este indicat din punct de vedere clinic. În cazul apariției hipertensiunii arteriale în timpul tratamentului cu aflibercept, tensiunea arterială trebuie controlată cu tratament antihipertensiv adecvat, iar tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic. În cazul recurenței hipertensiunii arteriale semnificative clinic sau severe, în ciuda unui tratament optim, administrarea afliberceptului trebuie întreruptă până la obținerea controlului hipertensiunii arteriale, iar doza de aflibercept trebuie redusă la 2 mg/kg pentru ciclurile subsecvente de tratament. Tratamentul cu aflibercept trebuie întrerupt permanent dacă hipertensiunea arterială nu poate fi controlată în mod adecvat cu un tratament antihipertensiv corespunzător sau prin reducerea dozei de aflibercept sau dacă apar crize hipertensive sau encefalopatie hipertensivă (vezi pct. 4.2).

Hipertensiunea arterială poate agrava boala cardiovasculară preexistentă. Este necesară precauție atunci când sunt tratați cu ZALTRAP pacienții cu istoric de boală cardiovasculară semnificativă clinic, cum sunt boala coronariană sau insuficiența cardiacă congestivă. Nu trebuie tratați cu ZALTRAP pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa III sau IV NYHA.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării ZALTRAP, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Insuficiență cardiacă și scădere a fracției de ejeție

La pacienții tratați cu ZALTRAP, s-au raportat insuficiență cardiacă și scădere a fracției de ejeție. Cât timp pacientul este tratat cu ZALTRAP, trebuie luată în considerare efectuarea unor evaluări ale funcției ventriculare stângi la momentul inițial și periodic. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă și scădere a fracției de ejeție. Trebuie întreruptă administrarea ZALTRAP la pacienții care prezintă insuficiență cardiacă și scădere a fracției de ejeție.

Evenimente trombotice și embolice

Evenimente tromboembolice arteriale (ETA)

La pacienții tratați cu aflibercept au fost observate ETA (inclusiv accident vascular ischemic tranzitor, accident vascular cerebral, angină pectorală, trombi intracardiaci, infarct miocardic, embolie arterială și colită ischemică) (vezi pct. 4.8).

Tratamentul cu aflibercept trebuie întrerupt la pacienții care prezintă ETA (vezi pct. 4.2).

Evenimente tromboembolice venoase (ETV)

La pacienții tratați cu aflibercept au fost raportate ETV care includ tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (uneori letal) (vezi pct. 4.8).

Tratamentul cu ZALTRAP trebuie întrerupt la pacienții cu evenimente tromboembolice (inclusiv embolie pulmonară) cu risc vital (gradul 4) (vezi pct. 4.2). Pacienții cu TVP de gradul 3 trebuie tratați cu medicamente anticoagulante după cum este indicat din punct de vedere clinic, iar tratamentul cu aflibercept trebuie continuat. În caz de recurență, în ciuda tratamentului adecvat cu anticoagulante, tratamentul cu aflibercept trebuie întrerupt. Este necesar ca pacienții cu evenimente tromboembolice de gradul 3 sau mai mic să fie monitorizați cu atenție.

Proteinurie

La pacienții tratați cu aflibercept au fost observate proteinurie severă, sindrom nefrotic și microangiopatie trombotică (MAT) (vezi pct. 4.8).

Înainte de fiecare administrare a afliberceptului, trebuie monitorizată proteinuria prin testarea urinei cu bandeleta de testare și/sau prin determinarea raportului proteine urinare/creatinină (RPUC), pentru a evidenția apariția sau agravarea proteinuriei. Pacienților cu un rezultat „++” sau mai mare pentru proteine la testarea cu bandeletă sau cu RPUC >1 sau cu un raport proteine/creatinină (RPC) >100 mg/mmol trebuie să li se efectueze o dozare a proteinuriei în urina recoltată pe 24 de ore.

Trebuie întreruptă administrarea afliberceptului în cazul proteinuriei ≥ 2 grame/24 ore și se reia atunci când proteinuria este <2 grame/24 ore. În cazul apariției recurenței, administrarea trebuie întreruptă până când se obține o proteinurie <2 grame/24 ore, iar ulterior doza se reduce la 2 mg/kg. Tratamentul cu aflibercept trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă sindrom nefrotic sau MAT (vezi pct. 4.2).

Neutropenie și complicații ale neutropeniei

La pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI s-a observat o incidență mai mare a complicațiilor neutropeniei (neutropenie febrilă sau infecție neutropenică) (vezi pct. 4.8).

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete (HLG), cu formulă leucocitară, la momentul inițial și înainte de inițierea fiecărui ciclu de tratament cu aflibercept. Administrarea ZALTRAP/FOLFIRI trebuie temporizată până când numărul neutrofilelor este $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.2). La pacienții cu risc crescut de complicații ale neutropeniei pot fi luate în considerare utilizarea terapeutică a G-CSF la prima apariție a neutropeniei de grad ≥ 3 și profilaxia secundară.

Diaree și deshidratare

La pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI s-a observat o incidență mai mare de apariție a diareei severe (vezi pct. 4.8).

Trebuie instituite modificarea dozei pentru schema de tratament FOLFIRI (vezi pct. 4.2), administrarea de medicamente antidiareice și rehidratare, după cum este necesar.

Reacții de hipersensibilitate

În studiul pivot efectuat la pacienți cu CCRm, au fost raportate reacții de hipersensibilitate severe la pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI (vezi pct. 4.8).

În cazul unei reacții de hipersensibilitate severă (inclusiv bronhospasm, dispnee, angioedem și anafilaxie), tratamentul cu aflibercept trebuie întrerupt și trebuie aplicate măsurile medicale adecvate (vezi pct. 4.2).

În cazul unei reacții de hipersensibilitate ușoară până la moderată la ZALTRAP (inclusiv eritem facial, erupție cutanată tranzitorie, urticarie și prurit), tratamentul cu aflibercept trebuie întrerupt temporar până la remiterea reacției. Tratamentul cu corticosteroizi și/sau antihistaminice poate fi inițiat după cum este indicat din punct de vedere clinic. Pentru ciclurile subsecvente, poate fi luată în considerare administrarea în prealabil de corticosteroizi și/sau antihistaminice (vezi pct. 4.2). Este necesară precauție atunci când se reia tratamentul la pacienții cu reacții anterioare de hipersensibilitate, întrucât la unii pacienți a fost observată recurența reacțiilor de hipersensibilitate, în ciuda profilaxiei, inclusiv cu corticosteroizi.

Compromiterea cicatrizării plăgilor

La modelele animale, afliberceptul a influențat cicatrizarea plăgilor (vezi pct. 5.3).

La administrarea afliberceptului a fost raportat un potențial de compromitere a cicatrizării plăgilor (dehiscență a leziunilor, scurgeri la nivelul liniei de anastomoză) (vezi pct. 4.8).

Administrarea afliberceptului trebuie întreruptă cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală elective.

Se recomandă să nu se inițieze tratamentul cu aflibercept timp de cel puțin 4 săptămâni după intervenții chirurgicale majore și nu înainte de cicatrizarea completă a plăgii chirurgicale. În cazul intervențiilor chirurgicale minore, cum sunt montarea unui cateter venos central, biopsia și extracția dentară, tratamentul cu aflibercept poate fi inițiat/reluat după cicatrizarea completă a plăgii chirurgicale. Trebuie întreruptă administrarea afliberceptului la pacienții cu cicatrizare compromisă a plăgilor, care necesită intervenție medicală (vezi pct. 4.2).

Osteonecroză de maxilar (ONM)

La pacienții cu cancer tratați cu ZALTRAP, dintre care la mai mulți s-a administrat tratament intravenos anterior sau concomitent cu bifosfonați, au fost raportate cazuri de ONM, pentru care ONM este un risc identificat. Trebuie luate măsuri de precauție atunci când ZALTRAP și bifosfonații administrați intravenos se utilizează concomitent sau consecutiv.

Procedurile stomatologice invazive sunt, de asemenea, identificate ca factor de risc. Înainte de începerea tratamentului cu ZALTRAP, trebuie luate în considerare efectuarea unui examen stomatologic și profilaxie stomatologică adecvată. La pacienții tratați cu Zaltrap, care au urmat anterior sau care urmează în prezent tratament cu bifosfonați administrați intravenos, trebuie evitate procedurile stomatologice invazive, dacă este posibil (vezi pct. 4.8).

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

Nu a fost raportat SEPR în studiul pivot de fază III, efectuat la pacienți cu CCRm. În cadrul altor studii, SEPR a fost raportat la pacienții tratați cu aflibercept în monoterapie sau în asocieri cu alte chimioterapii (vezi pct. 4.8).

SEPR se poate manifesta prin stare mintală alterată, convulsii, greață, vărsături, cefalee sau tulburări vizuale. Diagnosticul de SEPR se confirmă la examinarea imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) la nivelul creierului.

Tratamentul cu aflibercept trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă SEPR (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Pacienții vârstnici, cu vârsta ≥ 65 de ani, au avut un risc crescut de diaree, amețeli, astenie, scădere ponderală și deshidratare. Se recomandă monitorizarea atentă pentru depistarea și tratarea rapidă a semnelor și simptomelor de diaree și deshidratare și pentru reducerea la minimum a riscului potențial (vezi pct. 4.8).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă, tratați cu aflibercept, datele disponibile sunt foarte limitate. Nu este necesară ajustarea dozei de aflibercept (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Statusul de performanță și co-morbidități

Pacienții cu statusul de performanță ECOG ≥ 2 sau care prezintă comorbidități semnificative pot prezenta un risc mai mare de a avea o evoluție clinică nesatisfăcătoare și trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția deteriorării precoce a stării clinice.

Utilizare intravitroasă în afara indicațiilor autorizate

ZALTRAP este o soluție hiperosmotică, care nu este formulată pentru a fi compatibilă cu mediul intraocular. ZALTRAP nu trebuie administrat sub formă de injecție intravitroasă (vezi pct. 4.3).

ZALTRAP conține sodiu

Acest medicament conține 22 mg sodiu pe flacon, echivalent cu 1,1% din doza maximă zilnică recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Analiza privind farmacocinetica în cadrul populației și comparațiile între studii nu au evidențiat interacțiuni medicamentoase farmacocinetice între aflibercept și schema de tratament FOLFIRI.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu ZALTRAP și trebuie informate despre pericolul potențial pentru făt. Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații fertili trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză din tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea afliberceptului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Întrucât angiogeneza este esențială în dezvoltarea fătului, inhibiția angiogenezei ca urmare a administrării ZALTRAP poate duce la efecte adverse asupra sarcinii. ZALTRAP trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică posibilele riscuri. Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ZALTRAP, ea trebuie informată despre pericolul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu au fost efectuate studii care să evalueze influența tratamentului cu ZALTRAP asupra lactației, prezența acestuia în laptele uman sau efectele asupra sugarului.

Nu se cunoaște dacă afliberceptul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ZALTRAP având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Pe baza studiilor efectuate la maimuță, în timpul tratamentului cu aflibercept poate fi afectată fertilitatea la bărbați și la femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ZALTRAP nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții prezintă simptome care le afectează vederea, capacitatea de concentrare sau de reacție, trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul unui studiu de fază III, siguranța administrării ZALTRAP în asociere cu FOLFIRI a fost evaluată la 1216 pacienți tratați anterior pentru cancer colorectal metastatic, din care 611 pacienți au fost tratați cu ZALTRAP 4 mg/kg la interval de două săptămâni (un ciclu), iar la 605 pacienți s-a administrat

placebo/FOLFIRI. Pacienților li s-a administrat un număr median de 9 cicluri de tratament ZALTRAP/FOLFIRI.

Pentru schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, cele mai frecvente reacții adverse (toate gradele de severitate, incidență $\geq 20\%$) raportate cu o incidență cu cel puțin 2% mai mare comparativ cu schema de tratament placebo/FOLFIRI au fost, în ordinea descrescătoare a frecvenței, leucopenia, diareea, neutropenia, proteinuria, creșterea concentrațiilor aspartat aminotransferazei (AST), stomatita, fatigabilitatea, trombocitopenia, creșterea concentrațiilor alanin aminotransferazei (ALT), hipertensiunea arterială, scăderea în greutate, scăderea apetitului alimentar, epistaxisul, durerile abdominale, disfonia, creșterea creatininemiei și cefaleea (vezi Tabelul 1).

Pentru schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3-4 (incidență $\geq 5\%$) raportate cu o incidență cu cel puțin 2% mai mare comparativ cu schema de tratament placebo/FOLFIRI au fost, în ordinea descrescătoare a frecvenței, neutropenia, diareea, hipertensiunea arterială, leucopenia, stomatita, fatigabilitatea, proteinuria și astenia (vezi Tabelul 1).

Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea permanentă a tratamentului la $\geq 1\%$ din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI au fost tulburările vasculare (3,8%), inclusiv hipertensiunea arterială (2,3%), infecțiile (3,4%), astenia/fatigabilitatea (1,6%, 2,1%), diareea (2,3%), deshidratarea (1%), stomatita (1,1%), neutropenia (1,1%), proteinuria (1,5%) și embolia pulmonară (1,1%).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse și rezultatele anormale la testele de laborator raportate la pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu pacienții la care s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI, sunt enumerate în Tabelul 1, conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și a convenției MedDRA privind frecvența. Reacțiile adverse din Tabelul 1 sunt definite ca fiind orice reacție adversă clinică sau rezultat anormal la testele de laborator apărute cu o incidență mai mare cu 2% sau peste (toate gradele de severitate) în grupul tratat cu aflibercept, comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo în studiul CCRm, inclusiv cele care nu au întrunit acest prag, dar au corespuns clasei de medicamente anti-VEGF, și au fost observate în oricare dintre studiile cu aflibercept. Intensitatea reacțiilor adverse este apreciată conform NCI CTC versiunea 3.0 (grad $\geq 3 = G \geq 3$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele se bazează pe toate gradele de severitate și sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 - Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI în cadrul studiului CCRm

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe Categorie de frecvență	Reacții adverse	
	Toate gradele de severitate	Grad ≥ 3
Infecții și infestări		
Foarte frecvente	Infecție (1)	Infecție (1)
Frecvente	Infecție/sepsis neutropenic (1) Infecții ale tractului urinar Rinofaringită	Infecție/sepsis neutropenic (1)
Mai puțin frecvente		Infecții ale tractului urinar

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe Categorie de frecvență	Reacții adverse	
	Toate gradele de severitate	Grad ≥3
Tulburări hematologice și limfatice		
Foarte frecvente	Leucopenie (2) Neutropenie (1),(2) Trombocitopenie (2)	Leucopenie (2) Neutropenie (2)
Frecvente	Neutropenie febrilă	Neutropenie febrilă Trombocitopenie (2)
Tulburări ale sistemului imunitar		
Frecvente	Hipersensibilitate (1)	
Mai puțin frecvente		Hipersensibilitate (1)
Tulburări metabolice și de nutriție		
Foarte frecvente	Scăderea apetitului alimentar Scădere ponderală	
Frecvente	Deshidratare (1)	Deshidratare (1) Scădere a poftei de mâncare Scădere în greutate
Tulburări cardiace		
Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă	
Rare	Scădere a fracției de ejeție	
Tulburări ale sistemului nervos		
Foarte frecvente	Cefalee	
Frecvente		Cefalee
Mai puțin frecvente	SEPR (1), (4)	SEPR (1), (4)
Tulburări vasculare		
Foarte frecvente	Hipertensiune arterială (1) Hemoragie (1)	Hipertensiune arterială
Frecvente	Tromboembolism arterial (1) Tromboembolism venos (1)	Tromboembolism arterial (1) Tromboembolism venos (1) Hemoragie (1)
Frecvență necunoscută	Anevrisme și disecții arteriale	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Foarte frecvente	Dispnee Epistaxis Disfonie	
Frecvente	Durere orofaringiană Rinoree	
Mai puțin frecvente		Dispnee Epistaxis Disfonie Durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale		
Foarte frecvente	Diaree (1) Stomatită Durere abdominală Durere abdominală superioară	Diaree (1) Stomatită

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe Categorie de frecvență	Reacții adverse	
	Toate gradele de severitate	Grad ≥3
Frecvente	Hemoragie rectală Fistulă (1) Stomatită aftoasă Hemoroizi Proctalgie Dentalgie	Durere abdominală Durere abdominală în cadranul superior
Mai puțin frecvente	Perforație GI (1)	Perforație GI (1) Hemoragie rectală Fistulă (1) Stomatită aftoasă Proctalgie
Tulburări hepatobiliare		
Foarte frecvente	Creștere a concentrațiilor AST (2) Creștere a concentrațiilor ALT (2)	
Frecvente		Creștere a concentrațiilor AST (2) Creștere a concentrațiilor ALT (2)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Foarte frecvente	Sindrom eritrodisestezie palmo-plantar	
Frecvente	Hiperpigmentare cutanată	Sindrom eritrodisestezie palmo-plantar
Mai puțin frecvente	Compromitere a cicatrizării plăgilor (1)	Compromitere a cicatrizării plăgilor (1)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Mai puțin frecvente	Osteonecroză de maxilar (ONM)	
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Foarte frecvente	Proteinurie (1),(3) Creștere a creatininemiei	
Frecvente		Proteinurie (1),(3)
Mai puțin frecvente	Sindrom nefrotic (1) Microangiopatie trombotică (1)	Sindrom nefrotic (1) Microangiopatie trombotică (1)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente	Afecțiuni astenice	Afecțiuni astenice
<p>Notă: Reacțiile adverse sunt raportate utilizând versiunea MEDDRA13.1 a bazei de date MedDRA și clasificate utilizând versiunea 3.0 a NCI CTC</p> <p>(1) A se vedea „Descrierea anumitor reacții adverse” de la acest punct</p> <p>(2) Pe baza rezultatelor de laborator (procente obținute la pacienți cu teste de laborator)</p> <p>(3) Compilație între datele clinice și de laborator</p> <p>(4) Care nu au fost raportate în studiul CCRm; cu toate acestea, SEPR a fost raportat la pacienții incluși în alte studii, tratați cu aflibercept în monoterapie sau în asociere cu alte chimioterapii în afară de FOLFIRI</p>		

În studiul pivot CCRm, la ≥ 20% din pacienți au apărut anemie, greață, vărsături, constipație, alopecie, creșterea concentrației fosfatazei alcaline și hiperbilirubinemie. Acestea au fost comparabile între grupuri,

iar diferența între grupuri în ceea ce privește incidența nu a depășit $\geq 2\%$ pentru schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI.

Descrierea anumitor reacții adverse

Hemoragie

Pacienții tratați cu ZALTRAP au un risc crescut de hemoragie, inclusiv evenimente hemoragice severe și, uneori, letale. În studiul pivot efectuat la pacienți cu CCRm, episoadele de sângerare/hemoragie (toate gradele de severitate) au fost raportate la 37,8% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu 19,0% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Cea mai frecventă formă de sângerare raportată a fost epistaxisul minor (gradul 1-2), care a apărut la 27,7% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI. Hemoragiile de gradul 3-4, inclusiv hemoragie GI, hematurie și hemoragie post-intervențională, au fost raportate la 2,9% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu 1,7% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. În alte studii, la pacienții tratați cu ZALTRAP au apărut hemoragie intracraniană severă și hemoragie pulmonară/hemoptizie, inclusiv evenimente letale (vezi pct. 4.4).

Perforație gastro-intestinală

La pacienții tratați cu ZALTRAP a fost raportată perforație GI, inclusiv perforație GI letală. În studiul pivot efectuat la pacienții cu CCRm, perforația GI (toate gradele de severitate) a fost raportată la 3 din 611 pacienți (0,5%) tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 3 din 605 pacienți (0,5%) cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Evenimente de perforație GI de gradul 3-4 au apărut la toți cei 3 pacienți (0,5%) tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 2 pacienți (0,3%) cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. În cele trei studii clinice de fază III controlate cu placebo (pacienți cu cancer colorectal, pancreatic și pulmonar), incidența perforației GI (toate gradele de severitate) a fost de 0,8% la pacienții tratați cu ZALTRAP și de 0,3% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Evenimente de perforație GI de gradul 3-4 au apărut la 0,8% din pacienții tratați cu ZALTRAP și la 0,2% din pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Formare de fistule

La pacienții tratați cu ZALTRAP a apărut formarea fistulelor cu localizare GI și non-GI. În studiul pivot efectuat la pacienți cu CCRm, fistulele (anale, enterovezicale, enterocutanate, colovaginale, intestinale) au fost raportate la 9 din 611 pacienți (1,5%) tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 3 din 605 pacienți (0,5%) cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Formarea de fistule GI de gradul 3 a apărut la 2 pacienți tratați cu ZALTRAP (0,3%) și la 1 pacient la care s-a administrat placebo (0,2%). În cele trei studii clinice de fază III controlate cu placebo (pacienți cu cancer colorectal, pancreatic și pulmonar), incidența fistulelor (toate gradele de severitate) a fost de 1,1% pentru pacienții tratați cu ZALTRAP și de 0,2% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Fistule de gradul 3-4 au apărut la 0,2% din pacienții tratați cu ZALTRAP și la 0,1% din pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Hipertensiune arterială

În studiul pivot efectuat la pacienți cu CCRm, hipertensiunea arterială (toate gradele de severitate) a fost raportată la 41,2% din pacienții tratați cu ZALTRAP/FOLFIRI și la 10,7% din pacienții cărora li s-a administrat placebo/FOLFIRI. La pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI s-a observat un risc crescut de hipertensiune arterială de gradul 3-4 (inclusiv hipertensiune arterială și un caz de hipertensiune arterială esențială). Hipertensiunea arterială de gradul 3 (care a necesitat ajustarea tratamentului antihipertensiv existent sau tratament cu mai mult de un medicament) a fost raportată la 1,5% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI și la 19,1% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI. Hipertensiunea arterială de gradul 4 (criză hipertensivă) a fost raportată la 1 pacient (0,2%) tratat cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI. Dintre acești pacienți tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și care au dezvoltat

hipertensiune arterială de gradul 3-4, 54% au avut debutul în timpul primelor două cicluri de tratament (vezi pct. 4.4).

Evenimente trombotice și embolice

Evenimente tromboembolice arteriale

În studiul pivot efectuat la pacienți cu CCRm, ETA (accident vascular ischemic tranzitor, accident vascular cerebral, angină pectorală, trombi intracardiaci, infarct miocardic, embolie arterială și colită ischemică) au fost raportate la 2,6% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 1,5% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Evenimente de gradul 3-4 au apărut la 11 pacienți (1,8%) tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 3 pacienți (0,5%) cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. În cele trei studii clinice de fază III controlate cu placebo (pacienți cu cancer colorectal, pancreatic și pulmonar), incidența ETA (toate gradele de severitate) a fost de 2,3% pentru pacienții tratați cu ZALTRAP și de 1,7% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. ETA de gradul 3-4 au apărut la 1,7% din pacienții tratați cu ZALTRAP și la 1,0% din pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Evenimente tromboembolice venoase

Evenimentele tromboembolice venoase (ETV) includ tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară. În studiul pivot efectuat la pacienți cu CCRm, ETV (toate gradele de severitate) au apărut la 9,3% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 7,3% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. ETV de gradul 3-4 au apărut la 7,9% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 6,3% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Embolia pulmonară a apărut la 4,6% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 3,5% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. În cele trei studii clinice de fază III controlate cu placebo (pacienți cu cancer colorectal, pancreatic și pulmonar), incidența ETV (toate gradele de severitate) a fost de 7,1% pentru pacienții tratați cu ZALTRAP și de 7,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Proteinurie

În studiul pivot efectuat la pacienți cu CCRm, proteinuria (compilație între date clinice și de laborator) a fost raportată la 62,2% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu 40,7% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Proteinuria de gradul 3-4 a apărut la 7,9% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu 1,2% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Sindromul nefrotic a apărut la 2 pacienți (0,5%) tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu niciun pacient din cei cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Un pacient tratat cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și care a prezentat proteinurie și hipertensiune arterială a fost diagnosticat cu microangiopatie trombotică (MAT). În cele trei studii clinice de fază III controlate cu placebo (pacienți cu cancer colorectal, pancreatic și pulmonar), incidența sindromului nefrotic (toate gradele de severitate) a fost de 0,5% pentru pacienții tratați cu ZALTRAP și de 0,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Neutropenie și complicații ale neutropeniei

În studiul pivot efectuat la pacienți cu CCRm, neutropenia (toate gradele de severitate) a fost raportată la 67,8% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 56,3% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Neutropenia de gradul 3-4 a fost observată la 36,7% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu 29,5% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Cea mai frecventă complicație a neutropeniei de gradul 3-4 a fost apariția neutropeniei febrile la 4,3% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu 1,7% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Infecții neutropenice/sepsis de gradul 3-4 au apărut la 1,5% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 1,2% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI (vezi pct. 4.4).

Infecții

Infecțiile, inclusiv infecții ale tractului urinar, rinofaringită, infecții ale căilor respiratorii superioare, pneumonii, infecții la locul de introducere a cateterului și infecții dentare, au apărut cu frecvență mai mare la pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI (46,2%, toate gradele de severitate; 12,3%, gradul 3-4) față de pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI (32,7%, toate gradele de severitate; 6,9%, gradele 3-4).

Diaree și deshidratare

În studiul pivot efectuat la pacienți cu CCRm, diareea (toate gradele de severitate) a fost observată la 69,2% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 56,5% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Deshidratarea (toate gradele de severitate) a fost observată la 9,0% din pacienții tratați cu ZALTRAP/FOLFIRI și la 3,0% din pacienții cărora li s-a administrat placebo/FOLFIRI. Diareea de gradul 3-4 a fost raportată la 19,3% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu 7,8% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Deshidratarea de gradul 3-4 a fost raportată la 4,3% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu 1,3% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI (vezi pct. 4.4).

Reacții de hipersensibilitate

În studiul pivot efectuat la pacienți cu CCRm, reacții de hipersensibilitate severe au fost raportate la 0,3% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 0,5% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI (vezi pct. 4.4).

Compromiterea cicatrizării plăgilor

Tratamentul cu ZALTRAP este asociat cu un potențial de compromitere a cicatrizării plăgilor (dehiscentă a leziunilor, scurgeri la nivelul liniei de anastomoză). În studiul pivot efectuat la pacienți cu CCRm, compromiterea cicatrizării plăgilor a fost raportată la 3 pacienți (0,5%) tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la 5 pacienți (0,8%) cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. Compromiterea cicatrizării plăgilor de gradul 3 a fost raportată la 2 pacienți (0,3%) tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI și la niciunul din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI. În cele trei studii clinice de fază III controlate cu placebo (pacienți cu cancer colorectal, pancreatic și pulmonar), incidența compromiterii cicatrizării plăgilor (toate gradele de severitate) a fost de 0,5% pentru pacienții tratați cu ZALTRAP și de 0,4% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Compromiterea cicatrizării plăgilor de gradul 3-4 a apărut la 0,2% din pacienții tratați cu ZALTRAP și la niciunul din pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

În studiul pivot de fază III efectuat la pacienți cu CCRm nu a fost raportat SEPR. În alte studii, SEPR a fost raportat la pacienți tratați cu ZALTRAP în monoterapie (0,5%) sau în asociere cu alte chimioterapii (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse suplimentare și rezultate anormale ale testelor de laborator, raportate cu o diferență de $\geq 5\%$ (toate gradele de severitate) la pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI

Următoarele reacții adverse și rezultate anormale ale testelor de laborator au fost raportate cu o diferență de $\geq 5\%$ (toate gradele de severitate) la pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI (în ordinea descrescătoare a frecvențelor): leucopenie (toate gradele de severitate, 78,3% comparativ cu 72,4%; gradul 3-4, 15,6% comparativ cu 12,2%), creșterea concentrației AST (toate gradele de severitate, 57,5% comparativ cu 50,2%; gradul 3-4, 3,1% comparativ cu 1,7%), stomatită (toate gradele de severitate, 50,1% comparativ cu 32,9%; gradul 3-4, 12,8% comparativ cu 4,6%), fatigabilitate (toate gradele de severitate, 47,8% comparativ cu 39,0%; gradul 3-4, 12,6% comparativ cu 7,8%), trombocitopenie (toate gradele de

severitate, 47,4% comparativ cu 33,8%; gradul 3-4, 3,3% comparativ cu 1,7%), creșterea concentrației ALT (toate gradele de severitate, 47,3% comparativ cu 37,1%; gradul 3-4, 2,7% comparativ cu 2,2%), scădere a apetitului alimentar (toate gradele de severitate, 31,9% comparativ cu 23,8%; gradul 3-4, 3,4% comparativ cu 1,8%), scădere în greutate (toate gradele de severitate, 31,9% comparativ cu 14,4%; gradul 3-4, 2,6% comparativ cu 0,8%), disfonie (toate gradele de severitate, 25,4% comparativ cu 3,3%; gradul 3-4, 0,5% comparativ cu 0), cefalee (toate gradele de severitate, 22,3% comparativ cu 8,8%; gradul 3-4, 1,6% comparativ cu 0,3%), astenie (toate gradele de severitate, 18,3% comparativ cu 13,2%; gradul 3-4, 5,1% comparativ cu 3,0%), sindrom eritrodisestezic palmo-plantar (toate gradele de severitate, 11,0% comparativ cu 4,3%; gradul 3-4, 2,8% comparativ cu 0,5%) și hiperpigmentare cutanată (toate gradele de severitate, 8,2% comparativ cu 2,8%; gradul 3-4, 0 comparativ cu 0).

Copii și adolescenți

Siguranța la copii și adolescenți nu a fost stabilită.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Din cei 611 pacienți tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI în cadrul studiului pivot efectuat la pacienți cu CCRm, 172 (28,2%) au avut vârste cuprinse între ≥ 65 ani și < 75 ani, iar 33 (5,4%) au avut vârste ≥ 75 ani. Persoanele vârstnice (cu vârste ≥ 65 ani) au o probabilitate mai mare de apariție a reacțiilor adverse. Incidența diareei, amețelilor, asteniei, scăderii în greutate și deshidratării a fost mai mare cu $\geq 5\%$ la vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri. Persoanele vârstnice trebuie monitorizate cu atenție pentru instalarea diareei și a posibilei deshidratări (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții tratați cu ZALTRAP în cadrul a trei studii clinice de fază III, controlate cu placebo, reacțiile adverse la pacienții care aveau insuficiență renală ușoară la momentul inițial (N=352) au fost comparabile cu cele apărute la pacienții fără insuficiență renală (N=642). Un număr limitat de pacienți cu insuficiență renală moderată/severă la momentul inițial (N=49) au fost tratați cu ZALTRAP. În general, la acești pacienți au fost observate evenimente non-renale comparabile între pacienții cu insuficiență renală și aceia fără insuficiență renală, cu excepția unei incidențe crescute cu peste 10% a deshidratării (toate gradele de severitate) (vezi pct. 4.4).

Imunogenitatea

Similar tuturor proteinelor utilizate în scop terapeutic, ZALTRAP are potențial imunogen.

În general, în toate studiile clinice din oncologie au fost observate incidențe similare ale răspunsurilor (după momentul inițial) prin titruri scăzute de anticorpi anti-medicament (AAM), obținute la testarea AAM atât la pacienții cărora li s-a administrat placebo, cât și la cei tratați cu ZALTRAP (3,3% și, respectiv, 3,8%). Nu au fost depistate la niciun pacient răspunsuri prin titruri crescute de anticorpi împotriva afliberceptului. Șaptesprezece (17) pacienți tratați cu ZALTRAP (1,6%) și doi (2) pacienți cărora li s-a administrat placebo (0,2%) au fost, de asemenea, pozitivi la testul de neutralizare a anticorpilor. În studiul pivot efectuat la pacienți cu CCRm, au fost observate răspunsuri pozitive cu valori mai crescute la testarea AAM pentru pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI [18 din 526 (3,4%)], față de pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI [8 din 521 (1,5%)]. În studiul pivot CCRm, rezultatele pozitive la testul de neutralizare a anticorpilor au avut, de asemenea, valori mai crescute la pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI [2 din 526 (0,38%)], față de schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI [1 din 521 (0,19%)]. Nu s-a observat nicio influență asupra profilului farmacocinetic al afliberceptului la pacienții care au avut rezultate pozitive la testele de imunogenitate.

Având în vedere rezultatele similare ale testării AAM la pacienții cărora li s-a administrat placebo sau ZALTRAP, incidența efectivă a imunogenității la ZALTRAP, pe baza acestor testări, este posibil să fie supraestimată.

Datele privind imunogenitatea depind în foarte mare măsură de sensibilitatea și specificitatea testului. În plus, incidența observată a pozitivării anticorpilor la o testare poate fi influențată de mai mulți factori, inclusiv manipularea probei, momentul recoltării probei, asocierea cu alte medicamente și afecțiuni subiacente. Din aceste motive, compararea incidenței anticorpilor pentru ZALTRAP cu incidența anticorpilor pentru alte medicamente poate induce în eroare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații privind siguranța afliberceptului administrat în doze care depășesc 7 mg/kg la interval de 2 săptămâni sau 9 mg/kg la interval de 3 săptămâni. Reacțiile adverse cel mai frecvent observate la aceste doze au fost similare celor observate la doze terapeutice.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu ZALTRAP. Cazurile de supradozaj trebuie gestionate prin măsuri de susținere adecvate, în special cele care privesc monitorizarea și tratamentul hipertensiunii arteriale și al proteinuriei. Pacientul trebuie să rămână sub supraveghere medicală strictă, pentru monitorizarea apariției oricăror reacții adverse (vezi pct. 4.8).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte antineoplazice, codul ATC: L01XX44

Mecanism de acțiune

Factorii A și B de creștere a endoteliului vascular (VEGF-A, VEGF-B) și factorul de creștere placentar (PlGF) sunt membri ai familiei de factori angiogeni VEGF, care pot acționa ca factori potenți mitogeni, chimiotactici și de permeabilizare vasculară pentru celulele endoteliale. VEGF-A acționează prin intermediul a doi receptori tirozin kinazici, VEGFR-1 și VEGFR-2, prezenți pe suprafața celulelor endoteliale. PlGF și VEGF-B se fixează numai de VEGFR-1, care este prezent și pe suprafața leucocitelor. Activarea în exces a acestor receptori de către VEGF-A poate duce la neovascularizație patologică și permeabilitate vasculară excesivă. PlGF este, de asemenea, implicat în neovascularizația patologică și în recrutarea de celule inflamatorii la nivelul tumorilor.

Afliberceptul, cunoscut în literatura de specialitate și sub denumirea de VEGF TRAP, este o proteină de fuziune recombinantă, care conține segmente care se fixează de VEGF provenite din domeniile extracelulare ale receptorilor VEGF umani de tip 1 și 2, fuzionate cu segmentul Fc al imunoglobulinelor umane IgG1. Afliberceptul este produs prin tehnologia ADN recombinant, prin expresia la mamifere într-un sistem de celule K-1 din ovarul de hamster chinezesc (CHO). Afliberceptul este o glicoproteină dimerică cu o masă moleculară a rezidului proteic de 97 kilodaltoni (kDa) și conține reziduuri glicozilate, care cresc cu 15% masa moleculară totală, ceea ce face ca masa moleculară totală să ajungă la 115 kD.

Afliberceptul acționează ca receptor solubil „capcană” care se fixează de VEGF-A, cu o afinitate mai mare decât a receptorilor nativi, precum și de liganzii înrudiți PlGF și VEGF-B. Prin mecanismul de acțiune ca o „capcană” pentru liganzi, afliberceptul împiedică fixarea liganzilor endogeni de receptorii corespunzători acestora și astfel blochează semnalizarea mediată de receptori.

Afliberceptul blochează activarea receptorilor VEGF și proliferarea celulelor endoteliale, inhibând creșterea de noi vase care furnizează oxigen și nutrienți tumorilor.

Afliberceptul se fixează de VEGF-A uman (constanta de disociere la starea de echilibru farmacocinetic K_D este de 0,5 pM pentru VEGF-A₁₆₅ și de 0,36 pM pentru VEGF-A₁₂₁), de PlGF uman (K_D este de 39 pM pentru PlGF-2) și de VEGF-B uman (K_D este de 1,92 pM) pentru a forma un complex inert și stabil, lipsit de activitate biologică detectabilă.

Efecte farmacodinamice

Administrarea afliberceptului la șoarece cu tumori xenotransplantate sau alotransplantate a determinat inhibiția dezvoltării diferitelor tipuri de cancer.

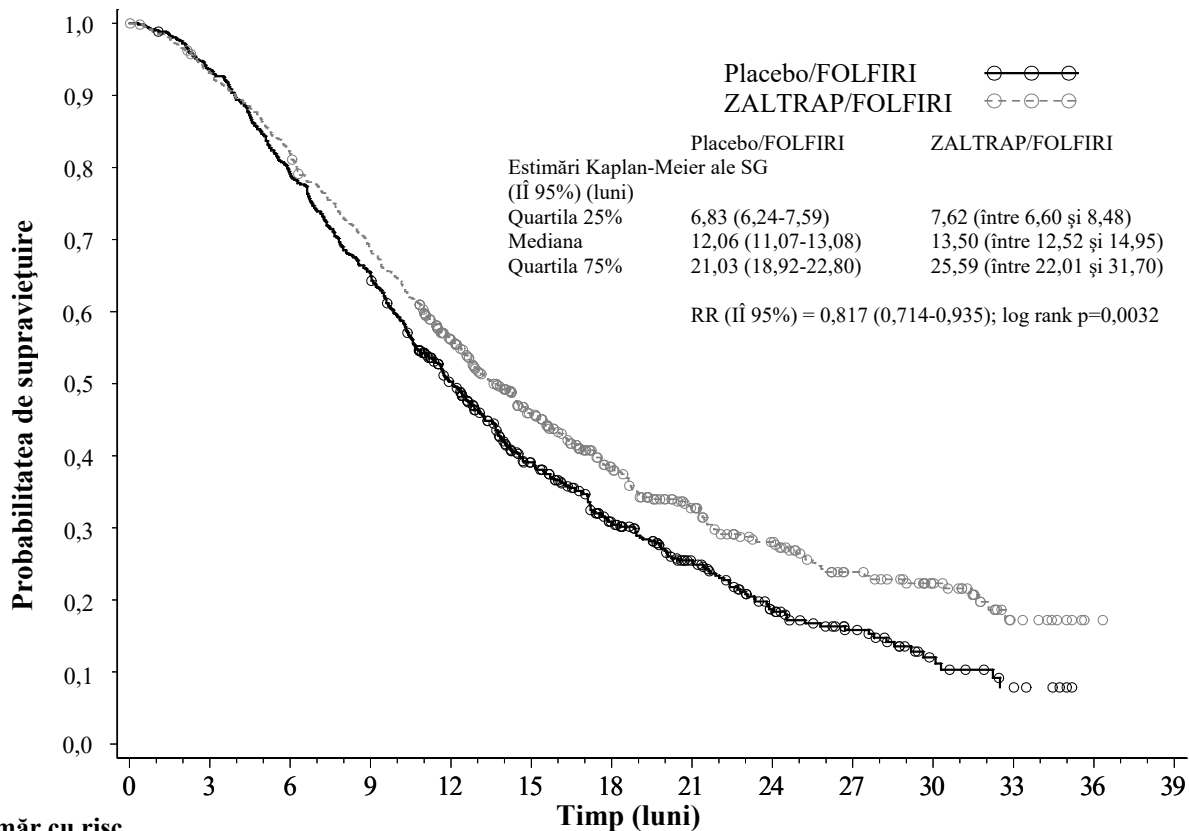
Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța ZALTRAP au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la pacienți cu cancer colorectal metastatic, cărora li s-a administrat anterior un tratament pe bază de oxaliplatină, cu sau fără administrarea în prealabil de bevacizumab. Un număr total de 1226 de pacienți au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra fie ZALTRAP (N=612; 4 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, administrată în ziua 1), fie placebo (N=614) în asociere cu 5-fluorouracil plus irinotecan [FOLFIRI: irinotecan 180 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute și acid folinic (amestec racemic) 400 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durata de 2 ore, administrate în același timp în ziua 1, utilizând o linie de perfuzie în „Y”, urmate de administrarea de 5-FU 400 mg/m² în bolus intravenos, apoi de 5-FU în doză de 2400 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă continuă cu durata de 46 ore]. În ambele brațe de studiu, ciclurile de tratament au fost repetate la intervale de 2 săptămâni. Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală. Atribuirea tratamentului a fost stratificată în funcție de statusul de performanță ECOG (0 față de 1 față de 2) și de tratamentul anterior cu bevacizumab (da sau nu).

Datele demografice au fost bine echilibrate între brațele de tratament (vârstă, rasă, statusul de performanță ECOG și administrarea anterioară de bevacizumab). Din cei 1226 de pacienți randomizați în studiu, vârsta mediană a fost de 61 de ani, 58,6% au fost bărbați, 97,8% au avut o valoare a statusului de performanță (SP) ECOG la momentul inițial de 0 sau 1, iar 2,2% au avut o valoare a statusului de performanță (SP) ECOG la momentul inițial de 2. Din cei 1226 de pacienți randomizați, 89,4% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI și, respectiv, 90,2% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI au fost tratați anterior cu polichimioterapie pe bază de oxaliplatină pentru cancer metastatic/avansat. Aproximativ 10% din pacienți (10,4% din pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament placebo/FOLFIRI și, respectiv, 9,8% din pacienții tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI) au fost tratați anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatină și au prezentat evoluție a bolii în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante. La 373 de pacienți (30,4%) schemele de tratament pe bază de oxaliplatină au fost administrate în asociere cu bevacizumab.

Rezultatele privind eficacitatea globală a schemei de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu schema de tratament placebo/FOLFIRI sunt prezentate pe scurt în Figura 1 și în Tabelul 2.

Figura 1 – Supraviețuirea globală (luni) – curbele Kaplan-Meier pe grupe de tratament – populație cu intenție de tratament (ITT)



Număr cu risc

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	614	485	286	131	51	14							
ZALTRAP	612	498	311	148	75	33							

Probabilitatea supraviețuirii (%)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo		79,1	50,3	30,9	18,7	12,0							
ZALTRAP		81,9	56,1	38,5	28,0	22,3							

Tabelul 2 - Criteriile finale principale de evaluare a eficacității^a – populația cu ITT

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Supraviețuire globală (SG)		
Număr de evenimente letale, n (%)	460 (74,9%)	403 (65,8%)
Mediana supraviețuirii globale (Î 95%) (luni)	12,06 (între 11,07 și 13,08)	13,50 (între 12,52 și 14,95)
Indicele de risc stratificat (Î 95%)	0,817 (între 0,714 și 0,935)	
Testul log-rank stratificat, valoarea p	0,0032	
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP)^b		
Număr de evenimente, n (%)	454 (73,9%)	393 (64,2%)
Mediana SFP (Î 95%) (luni)	4,67 (între 4,21 și 5,36)	6,90 (între 6,51 și 7,20)
Indicele de risc stratificat (Î 95%)	0,758 (între 0,661 și 0,869)	
Testul log-rank stratificat, valoarea p	0,00007	
Rata globală de răspuns (răspuns complet + răspuns parțial) (Î 95%) (%)^c		
	11,1 (între 8,5 și 13,8)	19,8 (între 16,4 și 23,2)
Testul Cochran-Mantel-Haenszel stratificat, valoarea p	0,0001	

^a Stratificat în funcție de statusul de performanță ECOG (0 față de 1 față de 2) și de administrarea anterioară de bevacizumab (da față de nu).

^b SFP (pe baza evaluării tumorii prin IRC – *Independent Radiology Committee*): pragul de semnificație stabilit la 0,0001

^c Rata globală de răspuns obiectiv prin IRC

Au fost efectuate analize pentru supraviețuirea globală (SG) și supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în funcție de factori de stratificare. La pacienții tratați anterior cu bevacizumab a fost raportat un efect terapeutic mai slab din punct de vedere numeric privind SG la tratamentul cu ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu pacienții care nu au fost expuși anterior la bevacizumab, fără a exista o dovadă privind heterogenitatea efectului terapeutic (test de interacțiune nesemnificativ). Rezultatele prin expunere anterioară la bevacizumab sunt prezentate pe scurt în Tabelul 3.

Tabelul 3 - SG și SFP prin expunere^a anterioară la bevacizumab– populația cu ITT

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Supraviețuire globală		
Pacienți tratați anterior cu bevacizumab (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Mediana SG (ÎÎ 95%) (luni)	11,7 (între 9,96 și 13,77)	12,5 (între 10,78 și 15,47)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,862 (între 0,676 și 1,100)	
Pacienți care nu au fost tratați anterior cu bevacizumab (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Mediana SG (ÎÎ 95%) (luni)	12,4 (între 11,17 și 13,54)	13,9 (între 12,72 și 15,64)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,788 (între 0,671 și 0,925)	
Supraviețuire fără progresia bolii		
Pacienți tratați anterior cu bevacizumab (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Mediana SFP (ÎÎ 95%) (luni)	3,9 (între 3,02 și 4,30)	6,7 (între 5,75 și 8,21)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,661 între (0,512 și 0,852)	
Pacienți care nu au fost tratați anterior cu bevacizumab (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Mediana SFP (ÎÎ 95%) (luni)	5,4 (între 4,53 și 5,68)	6,9 (între 6,37 și 7,20)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,797 (între 0,679 și 0,936)	

^a Conform determinării cu ajutorul IVRS (*Interactive Voice Response System*)

De asemenea, au fost efectuate analize pentru SG și SFP în funcție de SP ECOG. Indicele de risc pentru supraviețuirea globală (ÎÎ 95%) a fost de 0,77 (între 0,64 și 0,93) pentru statusul de performanță ECOG 0 și de 0,87 (între 0,71 și 1,06) pentru statusul de performanță ECOG 1. Indicele de risc (ÎÎ 95%) pentru supraviețuirea fără progresie a bolii a fost de 0,76 (între 0,63 și 0,91) pentru statusul de performanță ECOG 0 și de 0,75 (între 0,61 și 0,92) pentru statusul de performanță ECOG 1.

Analize post-hoc efectuate la pacienții cu sau fără tratament anterior cu bevacizumab, care au exclus pacienții cu progresia bolii în timpul sau în decurs de 6 luni de la tratamentul adjuvant, sunt prezentate pe scurt în Tabelul 4.

Tabelul 4 – Analize post-hoc care au exclus pacienții cu tratament adjuvant^{a,b}

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Pacienți care au utilizat bevacizumab anterior, excluzând numai pe cei cu tratament adjuvant (n (%))	179 (32,5%)	177 (32,1%)
Mediana supraviețuirii globale (ÎÎ 95%) (luni)	11,7 (între 9,66 și 13,27)	13,8 (între 11,01 și 15,87)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,812 (între 0,634 și 1,042)	
Mediana SFP (ÎÎ 95%) (luni)	3,9 (între 3,02 și 4,30)	6,7 (între 5,72 și 8,21)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,645 (între 0,498 și 0,835)	
Pacienți care nu au utilizat bevacizumab anterior, excluzând numai pe cei cu tratament adjuvant (n (%))	371 (67,5%)	375 (67,9%)
Mediana supraviețuirii globale (ÎÎ 95%) (luni)	12,4 (între 11,17 și 13,54)	13,7 (între 12,71 și 16,03)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,766 (între 0,645 și 0,908)	
Mediana SFP (ÎÎ 95%) (luni)	5,3 (între 4,50 și 5,55)	6,9 (între 6,24 și 7,20)
Indice de risc (ÎÎ 95%)	0,777 (între 0,655 și 0,921)	

^a Conform determinării cu ajutorul IVRS (*Interactive Voice Response System*)

^b Supraviețuirea globală la pacienții cu ITT, din care au fost excluși pacienții cu progresia bolii în timpul sau în decurs de 6 luni de la tratamentul adjuvant, au demonstrat un RR (ÎÎ 95%) de 0,78 (între 0,68 și 0,90) [Mediana SG (ÎÎ 95%) cu placebo/FOLFIRI de 11,9 luni (între 10,88 și 13,01) și cu ZALTRAP/FOLFIRI de 13,8 luni (între 12,68 și 15,44)]

Pentru supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresie a bolii, alte analize pe subgrupe de pacienți în funcție de vârstă (<65; ≥65), sex, prezența numai a metastazelor hepatice, istoric de hipertensiune arterială și număr de organe implicate au arătat un efect terapeutic în favoarea schemei de tratament ZALTRAP/FOLFIRI, comparativ cu schema de tratament placebo/FOLFIRI.

La analiza pe subgrupe de pacienți privind supraviețuirea globală, un beneficiu în concordanță cu cel din populația globală a fost observat pentru pacienții cu vârsta sub 65 ani și de 65 ani și peste, tratați cu schema de tratament ZALTRAP/FOLFIRI.

În studiul VELOUR au fost efectuate analize exploratorii ale biomarkerilor, inclusiv analize ale statusului mutațional RAS la 482 din 1226 pacienți (n= 240 aflibercept; 242 placebo). La pacienții cu tumori care prezintă gene RAS de tip sălbatic, indicele de risc (ÎÎ 95%) pentru supraviețuirea globală (SG) a fost 0,7 (0,5-1,0), cu o valoare mediană a supraviețuirii globale de 16,0 luni pentru pacienții tratați cu aflibercept și 11,7 luni pentru pacienții tratați cu placebo. Datele corespunzătoare la pacienții cu tumori care prezintă gena RAS de tip mutant au demonstrat o valoare a indicelui de risc de 0,9 (0,7-1,2) pentru SG, cu o valoare mediană de 12,6 luni și 11,2 luni pentru aflibercept și respectiv placebo. Aceste date au caracter explorator, iar testul de interacțiune statistică a relevat o valoare nesemnificativă (lipsa dovezilor pentru heterogenitatea efectului tratamentului între subgrupele cu genă RAS de tip sălbatic și genă RAS mutantă).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ZALTRAP la toate subgrupele de copii și adolescenți în adenocarcinomul de colon și rect (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice descrise mai jos provin, în mare parte, dintr-o analiză privind farmacocinetica în cadrul populației cu date obținute la 1507 pacienți cu diferite tipuri de neoplazii în stadii avansate.

Absorbție

În modele tumorale preclinice, dozele biologic active de aflibercept s-au corelat cu cele necesare producerii unei concentrații plasmatiche ale fracției libere de aflibercept în exces față de fracția de aflibercept fixată de VEGF. Concentrațiile plasmatiche ale afliberceptului fixat de VEGF cresc cu doza, până când VEGF disponibil este fixat în proporție majoritară. Creșteri suplimentare ale dozei de aflibercept determină creșteri dependente de doză ale concentrațiilor plasmatiche ale fracției libere de aflibercept, dar determină numai creșteri suplimentare mici ale concentrației afliberceptului fixat de VEGF.

La pacienți, ZALTRAP este administrat intravenos, în doză de 4 mg/kg, la intervale de două săptămâni, pentru care există un exces al fracției libere de aflibercept circulante față de fracția de aflibercept fixată de VEGF.

Pentru schema de tratament recomandată, de 4 mg/kg la intervale de două săptămâni, concentrația formei libere de aflibercept s-a situat în apropierea valorilor de la starea de echilibru la al doilea ciclu de tratament, în principal, fără acumulări (raportul dintre acumularea la starea de echilibru farmacocinetic și acumularea după prima administrare de 1,2).

Distribuție

Volumul de distribuție a fracției libere de aflibercept la starea de echilibru este de aproximativ 8 litri.

Metabolizare

Întrucât este o proteină, nu au fost efectuate studii cu aflibercept privind metabolizarea. Este de așteptat ca afliberceptul să fie degradat la peptide mici și la aminoacizi individuali.

Eliminare

Fracția liberă de aflibercept este, în principal, eliminată prin fixarea de factorul VEGF endogen, prin care se formează un complex stabil și inactiv. Similar altor proteine mari, este de așteptat ca atât fracția liberă de aflibercept, cât și fracția fixată să fie eliminate mai lent, prin alte mecanisme biologice, cum este catabolismul proteolitic.

La doze care depășesc 2 mg/kg, clearance-ul fracției libere de aflibercept a fost de aproximativ 1,0 l/zi, cu un timp de înjumătățire terminal de 6 zile.

Proteinele cu masă moleculară mare nu sunt eliminate pe cale renală, de aceea este de așteptat ca eliminarea pe cale renală a afliberceptului să fie minimă.

Liniaritate/Non-liniaritate

În concordanță cu distribuția medicamentului mediată de țesutul țintă, fracția liberă de aflibercept prezintă un clearance mai rapid (non-liniar) pentru doze sub 2 mg/kg, cel mai probabil datorită afinității crescute de fixare a afliberceptului de factorul VEGF endogen. Clearance-ul liniar, observat în intervalul de doze 2-9 mg/kg, este probabil datorat mecanismelor biologice non-saturabile de eliminare, cum este catabolismul proteic.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu s-au observat efecte dependente de vârstă asupra farmacocineticii fracției libere de aflibercept.

Rasă

Nu au fost identificate efecte dependente de rasă la analizele în cadrul populației.

Sex

Sexul a fost cel mai semnificativ parametru pentru explicarea variabilității interindividuale a clearance-ului și a volumului de distribuție pentru fracția liberă de aflibercept, cu un clearance mai mare cu 15,5% și cu un volum de distribuție mai mare cu 20,6% la bărbați față de femei. Aceste diferențe nu influențează expunerea ca urmare a administrării dozei calculate în funcție de greutate și nu este necesară modificarea dozei în funcție de sex.

Greutate

Greutatea a avut un efect asupra clearance-ului fracției libere de aflibercept și a volumului de distribuție, ceea ce a determinat o creștere cu 29% a expunerii la aflibercept la pacienții cu greutate ≥ 100 kg.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii validate cu ZALTRAP la pacienți cu insuficiență hepatică. Într-o analiză privind farmacocinetica în cadrul populației, care a utilizat date provenite de la 1507 pacienți cu diferite tipuri de neoplazii în stadii avansate, tratați cu ZALTRAP asociat sau neasociat cu chimioterapie, dintre care 63 de pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală $>1,0 \times - 1,5 \times$ LSVN și orice valoare a AST) și 5 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală $>1,5 \times - 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST) au fost tratați cu ZALTRAP. La acești pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, nu s-a observat niciun efect asupra clearance-ului afliberceptului. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubina totală $>3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii validate cu ZALTRAP la pacienți cu insuficiență renală. O analiză privind farmacocinetica în cadrul populației a fost efectuată cu date provenite de la 1507 pacienți cu diferite tipuri de neoplazii în stadii avansate, tratați cu ZALTRAP asociat sau nu cu chimioterapie. Această populație a inclus: 549 de pacienți cu insuficiență renală ușoară (CL_{CR} cuprins între 50-80 ml/min), 96 de pacienți cu insuficiență renală moderată (CL_{CR} cuprins între 30-50 ml/min) și 5 pacienți cu insuficiență renală severă (CL_{CR} sub 30 ml/min). Această analiză privind farmacocinetica în cadrul populației nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere clinic privind clearance-ul sau expunerea sistemică (ASC) ale fracției libere de aflibercept la pacienții cu insuficiență renală moderată și ușoară, pentru o doză de ZALTRAP de 4 mg/kg, comparativ cu populația globală din studiu. Nu se poate trage nicio concluzie referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece datele disponibile sunt foarte limitate. La puținii pacienți cu insuficiență renală severă, expunerea la medicament a fost similară celei observate la pacienții cu funcție renală normală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie și farmacologie la animale

Administrarea afliberceptului la maimuța cynomolgus, pe cale intravenoasă, o dată pe săptămână/o dată la două săptămâni, timp de până la 6 luni, a determinat modificări la nivelul oaselor (efecte asupra cartilajelor de creștere și a scheletului axial și al membrilor), cavității nazale, rinichilor, ovarelor și glandelor suprarenale. Majoritatea rezultatelor legate de utilizarea afliberceptului au fost observate începând cu cea mai mică doză testată, care corespunde unei expuneri plasmatiche apropiate celei la pacienții cărora li s-a administrat doza terapeutică. Majoritatea efectelor induse de aflibercept au fost reversibile după 5 luni de întrerupere a medicamentului, cu excepția rezultatelor privind scheletul și cavitatea nazală. Cele mai multe rezultate au fost considerate a fi legate de activitatea farmacologică a afliberceptului.

La iepure, administrarea afliberceptului a determinat întârzierea cicatrizării plăgilor. În modelele de plăgi trans-cutanate prin excizie și prin incizie, administrarea afliberceptului a redus răspunsul fibros,

neovascularizația, hiperplazia epidermică/re-epitelizarea și rezistența la tracțiune. La rozătoarele normotensive, afliberceptul a crescut tensiunea arterială.

Carcinogenitate și mutagenză

Nu au fost efectuate studii care să evalueze carcinogenitatea și mutagenza la aflibercept.

Afectarea fertilității

Nu au fost efectuate studii specifice la animale, care să evalueze efectul afliberceptului asupra fertilității. Cu toate acestea, rezultatele unui studiu privind toxicitatea după doze repetate sugerează existența unui potențial al afliberceptului de a afecta funcția de reproducere și fertilitatea. La femela de maimuță cynomolgus matură din punct de vedere sexual, a fost evidențiată inhibiția funcției ovariene și a dezvoltării foliculare. De asemenea, aceste animale au pierdut ciclul menstrual normal. La masculul de maimuță cynomolgus matură din punct de vedere sexual, a fost observată o scădere a motilității spermatozoizilor și o creștere a incidenței anomaliilor morfologice ale spermatozoizilor. Nu a existat un interval de expunere la pacienți corelat cu aceste efecte. Aceste efecte au fost complet reversibile după 8-18 săptămâni de la ultima injecție.

Toxicologie cu privire la funcția de reproducere și dezvoltare

Atunci când afliberceptul a fost administrat la femela gestantă de iepure, pe cale intravenoasă, la fiecare a 3-a zi a perioadei de organogeneză (între ziua a 6-a și a 18-a de gestație), în doze de aproximativ 1 până la 15 ori mai mari decât doza administrată la om, care este de 4 mg/kg la interval de 2 săptămâni, s-a demonstrat că este embriotoxic și teratogen. Efectele observate au inclus scăderea greutatei la femelă, număr crescut de cazuri de resorbție fetală și o incidență crescută a malformațiilor fetale externe, viscerale și scheletice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zaharoză
Clorură de sodiu
Citrat de sodiu dihidrat
Acid citric monohidrat
Polisorbat 20
Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat
Fosfat de sodiu monobazic monohidrat
Hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau solvenți, cu excepția celor menționați la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După diluare în punga de perfuzie

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în curs de utilizare a fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C și pentru 8 ore la temperaturi de 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2°C-8°C, cu excepția cazului în care diluarea are loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

- 4 ml de concentrat într-un flacon a 5 ml, din sticlă transparentă (tip I) din borosilicat, sigilat printr-un dop prevăzut cu capsă flip-off și printr-un disc de sertizare. Mărimi de ambalaj cu 1 flacon sau 3 flacoane.
- 8 ml de concentrat într-un flacon a 10 ml, din sticlă transparentă (tip I) din borosilicat, sigilat printr-un dop prevăzut cu capsă flip-off și printr-un disc de sertizare. Mărimi de ambalaj cu 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ZALTRAP este un concentrat steril, fără conservanți și apirogen; prin urmare, soluția perfuzabilă trebuie preparată de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând proceduri sigure de manipulare și tehnici aseptice.

Este necesară precauție la manipularea ZALTRAP, luând în considerare utilizarea dispozitivelor de izolare, echipamentului personal de protecție (de exemplu mănuși) și procedurile de preparare.

Prepararea soluției perfuzabile

- Înainte de utilizare, inspectați vizual flaconul cu ZALTRAP. Concentratul trebuie să fie o soluție limpede și fără particule.
- În funcție de doza necesară pacientului, extrageți din flacon volumul necesar de concentrat ZALTRAP. Este posibil ca pentru prepararea soluției perfuzabile să fie necesar mai mult de un flacon.
- Diluați până la volumul de administrare necesar, utilizând soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Concentrația soluției finale de ZALTRAP pentru perfuzia intravenoasă trebuie menținută în intervalul 0,6 mg/ml - 8 mg/ml de aflibercept.
- Trebuie utilizate pungi pentru perfuzie din PVC cu conținut de DEHP sau pungi pentru perfuzie din poliolefină.
- Înainte de administrare, soluția diluată trebuie inspectată vizual pentru prezența particulelor și a modificărilor de culoare. Dacă se observă orice modificări de culoare sau particule, soluția reconstituită trebuie aruncată.
- Flaconul de ZALTRAP este destinat unei singure utilizări. Nu perforați din nou dopul după perforarea inițială. Orice cantitate de concentrat rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Administrarea soluției perfuzabile

Soluțiile diluate de ZALTRAP trebuie administrate utilizând seturi de perfuzie care conțin un filtru din polietersulfonă de 0,2 microni.

Seturile de perfuzie trebuie să fie fabricate din unul dintre următoarele materiale:

- policlorură de vinil (PVC) cu conținut de bis(2-etilhexil) ftalat (DEHP)
- PVC fără DEHP, cu conținut de trimelitat de trioctil (TOTM)
- polipropilenă
- PVC căptușit cu polietilenă
- poliuretan

Nu trebuie utilizate filtre fabricate din polifluorură de viniliden (PVDF) sau nylon.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/814/001

EU/1/12/814/002

EU/1/12/814/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01 februarie 2013

Data ultimei reautorizări: 21 septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ
ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
D-65926 Frankfurt am Main
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZALTRAP 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
aflibercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon a 4 ml conține aflibercept 100 mg (25 mg/ml).

Un flacon a 8 ml conține aflibercept 200 mg (25 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, zaharoză, clorură de sodiu, citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, polisorbitat 20, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

100 mg/4 ml

1 flacon

3 flacoane

200 mg/8 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Flacon destinat unei singure utilizări

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru administrare intravenoasă. A se utiliza numai după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după diluare: vezi prospectul.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC -

SN -

NN -

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ZALTRAP 25 mg/ml concentrat steril
Aflibercept
Numai pentru administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ZALTRAP 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă aflibercept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți sau să îl puneți la dispoziția altor cadre medicale.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ZALTRAP și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze ZALTRAP
3. Cum se administrează ZALTRAP
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ZALTRAP
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ZALTRAP și pentru ce se utilizează

Ce este ZALTRAP și cum acționează

ZALTRAP conține substanța activă aflibercept, o proteină care acționează prin blocarea creșterii unor noi vase de sânge la nivelul tumorii. Pentru a crește, tumora are nevoie de substanțe nutritive și oxigen. Prin blocarea creșterii vaselor de sânge, ZALTRAP ajută la oprirea sau încetinirea creșterii tumorii.

Pentru ce se utilizează ZALTRAP

ZALTRAP este un medicament care se utilizează la adulți pentru a trata cancerul avansat de colon sau rect (părți ale intestinului gros). Se administrează împreună cu alte medicamente denumite „chimioterapice”, inclusiv „5-fluorouracilul”, „acidul folic” și „irinotecanul”.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze ZALTRAP

Nu utilizați ZALTRAP

- dacă sunteți alergic la aflibercept sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- la nivelul ochiului, deoarece poate provoca leziuni severe.

Vă rugăm să citiți și prospectele celorlalte medicamente („chimioterapice”) care fac parte din tratamentul dumneavoastră, pentru a vedea dacă sunt adecvate pentru dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă există motive pentru care nu puteți utiliza aceste medicamente.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze ZALTRAP și în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- aveți orice probleme privind sângerări sau dacă observați orice sângerare după tratament (vezi pct. 4) sau dacă simțiți oboseală marcată, slăbiciune, amețeli sau dacă apar modificări ale culorii scaunului. Dacă sângerarea este severă, medicul dumneavoastră va opri tratamentul cu ZALTRAP, deoarece ZALTRAP poate crește riscul de sângerare.
- aveți orice probleme la nivelul gurii sau probleme cu dinții, cum sunt stare de sănătate dentară precară, afecțiuni ale gingiilor sau o programare pentru extracție dentară și, în mod special, dacă ați fost tratat anterior cu un bifosfonat (utilizat pentru tratarea sau prevenirea tulburărilor osoase). La pacienții cu cancer tratați cu ZALTRAP, a fost raportată o reacție adversă numită osteonecroză (leziune a oaselor maxilarului). Este posibil să fiți sfătuit să efectuați un examen stomatologic înainte să începeți tratamentul cu ZALTRAP. În timpul tratamentului cu ZALTRAP, trebuie să mențineți o bună igienă orală (inclusiv periaj dentar regulat) și să efectuați controale stomatologice de rutină. Dacă purtați o proteză dentară, trebuie să vă asigurați că este poziționată corect. De asemenea, în cazul în care ați avut un tratament anterior sau urmați în prezent un tratament cu bifosfonați administrați intravenos, tratamentul stomatologic sau intervențiile chirurgicale stomatologice (de exemplu extracția dentară) trebuie evitate. Informați-vă medicul cu privire la tratamentul stomatologic și adresați-vă medicului dentist că sunteți tratat cu ZALTRAP. În timpul și după tratamentul cu ZALTRAP, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și medicului dentist dacă aveți orice probleme la nivelul gurii sau cu dinții, cum sunt dinți care se mișcă, durere, umflare, ulceratii care nu se vindecă sau apariția unor secreții, deoarece acestea pot fi semne de osteonecroză de maxilar.
- aveți afecțiuni care determină inflamație la nivelul intestinului, cum sunt infecția unui segment al peretelui intestinului (denumită și „diverticulită”), ulcerul de stomac sau colita, deoarece ZALTRAP poate crește riscul de apariție a unor găuri în peretele intestinului. Dacă acestea apar în cazul dumneavoastră, medicul dumneavoastră va opri tratamentul cu ZALTRAP.
- ați avut în interiorul organismului orice conexiuni sau căi de trecere anormale, sub formă de tub, între organe interne și piele sau alte țesuturi (denumite și „fistule”). Dacă în timpul tratamentului dezvoltați o astfel de conexiune sau cale de trecere, medicul dumneavoastră va opri tratamentul cu ZALTRAP.
- aveți tensiune arterială mare. ZALTRAP poate crește tensiunea arterială (vezi pct. 4), iar medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze tensiunea arterială și să vă poată ajusta tratamentul cu medicamente pentru tensiunea arterială mare sau doza de ZALTRAP. Prin urmare, este important, de asemenea, să vă adresați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți și alte probleme cu inima, deoarece tensiunea arterială mare le poate agrava.
- dacă aveți sau ați avut un anevrism (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge.
- aveți senzație de lipsă de aer (dispnee) atunci când faceți efort fizic sau când vă întindeți la orizontală, oboseală excesivă sau umflare a picioarelor, care pot fi semne de insuficiență cardiacă.
- prezentați semne ale formării unui cheag de sânge (vezi pct. 4). Semnele formării unui cheag de sânge pot fi diferite, în funcție de locul unde se formează (de exemplu la nivelul plămânilor, picioarelor, inimii sau creierului), dar pot include simptome cum sunt durere în piept, tuse, senzație de lipsă de aer sau dificultate la respirație. Alte semne pot include umflare la nivelul unuia sau ambelor picioare, durere sau sensibilitate la nivelul unuia sau ambelor picioare, modificări de culoare sau căldură la nivelul pielii piciorului afectat sau vene vizibile. De asemenea, formarea

cheagului de sânge se poate manifesta prin senzație de amorțire sau slăbiciune instalate brusc la nivelul feței, brațelor sau picioarelor. Alte semne includ stare de confuzie, probleme cu vederea, cu mersul, coordonarea mișcărilor sau cu echilibrul, probleme în rostirea cuvintelor sau îngreunarea vorbirii. Dacă manifestați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece acesta poate dori să vă trateze simptomele și să oprească tratamentul cu ZALTRAP.

- aveți probleme cu rinichii (proteine în urină), deoarece medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcția rinichilor și poate fi necesar să vă ajusteze doza de ZALTRAP.
- numărul de celule albe din sânge este prea mic. ZALTRAP poate scădea numărul de celule albe din sânge, iar medicul dumneavoastră vă va monitoriza numărul de celule albe din sânge și vă poate administra medicamente suplimentare pentru creșterea acestuia. Dacă numărul celulelor albe din sânge este mic, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă amâne tratamentul.
- aveți diaree severă sau prelungită, senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături) – acestea pot provoca pierdere severă de lichide din organism (denumită „deshidratare”). Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă trateze cu alte medicamente și/sau să vă administreze lichide pe cale intravenoasă.
- ați avut vreodată orice fel de alergie – în timpul tratamentului cu ZALTRAP pot apărea reacții alergice grave (vezi pct. 4). Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să trateze reacția alergică sau să vă oprească tratamentul cu ZALTRAP.
- vi s-a scos un dinte sau ați fost supus oricărei intervenții chirurgicale în ultimele 4 săptămâni, sau dacă urmează să fiți supus unei intervenții chirurgicale sau unei proceduri la nivelul dinților sau unei proceduri medicale, sau aveți o rană nevindecată după o intervenție chirurgicală. Medicul dumneavoastră va opri temporar tratamentul înainte și după intervenția chirurgicală.
- prezentați convulsii (crize epileptice). Dacă prezentați modificări ale vederii sau confuzie, medicul dumneavoastră vă poate opri tratamentul cu ZALTRAP.
- aveți vârsta de 65 de ani sau peste și prezentați diaree, amețeli, slăbiciune, scădere în greutate sau pierdere severă de lichide din organism (denumită „deshidratare”). Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze cu atenție.
- nivelul dumneavoastră de activități zilnice este limitat sau scade în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze cu atenție.

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să vi se administreze ZALTRAP sau în timpul tratamentului.

În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va efectua mai multe teste pentru a monitoriza funcțiile organismului dumneavoastră și modul în care acționează medicamentul. Testele pot include analize de sânge sau de urină, radiografiile sau alte tehnici imagistice și/sau alte teste.

ZALTRAP se administrează prin picurare (perfuzie) într-o venă („intravenos”) pentru a trata cancerul avansat de colon sau rect. ZALTRAP nu trebuie injectat la nivelul ochiului, deoarece îi poate provoca leziuni severe.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și beneficiul utilizării ZALTRAP la copii și adolescenți nu au fost demonstrate.

ZALTRAP împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea pot include medicamente eliberate fără prescripție medicală sau medicamente pe bază de plante.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu trebuie să utilizați ZALTRAP în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care dumneavoastră împreună cu medicul ați decis că beneficiul dumneavoastră este mai mare decât orice risc posibil pentru dumneavoastră sau pentru făt.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să utilizați măsuri de contracepție eficace (vezi mai jos punctul „Contracepția” pentru detalii privind contracepția la bărbat și la femeie). Acest medicament poate fi dăunător pentru făt, deoarece poate împiedica formarea de noi vase de sânge.

Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să vi se administreze acest medicament, deoarece nu se cunoaște dacă medicamentul trece în lapte.

ZALTRAP poate afecta fertilitatea la bărbat și la femeie. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă intenționați să concepeți un copil.

Contracepția

Femeile și bărbații care pot concepe un copil trebuie să utilizeze măsuri de contracepție eficace:

- în timpul tratamentului cu ZALTRAP și
- timp de cel puțin 6 luni după ultima doză din tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți prezenta reacții adverse care să vă afecteze vederea, capacitatea de concentrare sau de a reacționa. Dacă acestea apar, nu conduceți vehicule și nu folosiți nicio unealtă sau utilaj.

ZALTRAP conține sodiu

Acest medicament conține până la 22 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 1,1% din maximul recomandat de sodiu pentru un adult.

3. Cum se administrează ZALTRAP

ZALTRAP vă va fi administrat de către medic sau asistenta medicală, care au experiență în utilizarea „chimioterapicelor”. Acesta se administrează prin picurare (perfuzie) într-o venă („intravenos”). ZALTRAP nu trebuie injectat la nivelul ochiului, deoarece îi poate provoca leziuni severe.

Medicamentul trebuie diluat înainte de administrare. Cu acest prospect sunt furnizate informații practice pentru medici, asistente medicale și farmaciști, cu privire la manipularea și administrarea ZALTRAP, atunci când utilizează acest medicament.

În ce doză și cât de des vi se va administra tratamentul

- Picurarea (perfuzia) durează aproximativ 1 oră.
- De obicei, vi se va administra o perfuzie o dată la 2 săptămâni.
- Doza recomandată este de 4 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală. Medicul dumneavoastră va decide care este doza exactă pentru dumneavoastră.

- Medicul dumneavoastră va decide cât de des vi se va administra medicamentul și dacă aveți nevoie de o modificare a dozei.

ZALTRAP vi se va administra împreună cu alte medicamente chimioterapice, inclusiv „5-fluorouracil”, „acid folic” și „irinotecan”. Medicul dumneavoastră va decide care sunt dozele adecvate pentru celelalte medicamente chimioterapice.

Tratamentul va continua cât timp medicul dumneavoastră consideră că tratamentul are un beneficiu pentru dumneavoastră, iar reacțiile adverse sunt acceptabile.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse prezentate mai jos au fost observate atunci când ZALTRAP a fost administrat împreună cu alte medicamente chimioterapice.

Reacții adverse grave

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- **Sângerări: foarte frecvente** (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane) – acestea includ sângerare la nivelul nasului, dar pot include, de asemenea, sângerare severă la nivelul intestinului și a altor părți ale organismului, care pot duce la deces. Semnele pot include stare de oboseală accentuată, slăbiciune și/sau amețeli sau modificarea culorii scaunului.
- **Durere la nivelul gurii, dinților și/sau maxilarului, umflare sau ulcerații care nu se vindecă la nivelul gurii sau maxilarului, apariția de secreții, senzație de amorțire sau senzație de greutate la nivelul maxilarului, sau dinți care se mișcă: mai puțin frecvente** (pot apărea la 1 din 100 de persoane) – aceste simptome pot fi semne de leziuni ale oaselor maxilarului (osteonecroză). Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau medicului dentist dacă aveți astfel de simptome în timpul tratamentului cu ZALTRAP sau după încetarea tratamentului.
- **Găuri la nivelul intestinului** (denumite și „perforație gastro-intestinală”): **mai puțin frecvente** (pot apărea la 1 din 100 de persoane) – acestea sunt găuri la nivelul peretelui stomacului, al tubului prin care trec alimentele spre stomac, al intestinului subțire sau al intestinului gros. Acestea pot duce la deces. Semnele pot include dureri de stomac, stare de rău (vărsături), febră sau frisoane.
- **Conexiuni sau căi de trecere în interiorul organismului între organe interne și piele sau alte țesuturi** (denumite și „fistule”): **frecvente** (pot apărea la 1 din 10 persoane) – aceste conexiuni sau căi de trecere anormale, sub formă de tub, se pot forma, de exemplu, între intestin și piele. Uneori, în funcție de locul în care apar, puteți prezenta scurgeri anormale în locul respectiv. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- **Tensiune arterială mare** (denumită și „hipertensiune arterială”): **foarte frecventă** (poate apărea la mai mult de 1 din 10 persoane) – aceasta poate apărea sau se poate agrava. Dacă tensiunea arterială nu este controlată, poate provoca accident vascular cerebral, probleme cu inima și cu rinichii. Medicul dumneavoastră trebuie să vă verifice tensiunea arterială pe parcursul tratamentului.

- **Insuficiență a inimii** (denumită și insuficiență cardiacă): **mai puțin frecventă** (poate apărea la 1 din 100 de persoane) – semnele pot include senzație de lipsă de aer atunci când vă întindeți la orizontală sau când faceți efort fizic, oboseală excesivă sau umflare a picioarelor.
- **Blocare a arterelor prin intermediul unui cheag de sânge** (denumită și „eveniment tromboembolic arterial”): **frecventă** (poate apărea la 1 din 10 persoane) – aceasta poate provoca accident vascular cerebral sau infarct miocardic. Semnele pot include durere în piept sau senzație de greutate pe piept, senzație de amorțire sau slăbiciune instalate brusc la nivelul feței, brațelor sau picioarelor. Alte semne includ stare de confuzie, probleme cu vederea, cu mersul, coordonarea mișcărilor sau cu echilibrul; sau probleme în rostirea cuvintelor sau îngreunare a vorbirii.
- **Blocare a venelor prin intermediul unui cheag de sânge** (denumită și „eveniment tromboembolic venos”): **frecventă** (poate apărea la 1 din 10 persoane) – această afecțiune poate include prezența unui cheag de sânge la nivelul plămânilor sau picioarelor. Semnele pot include durere în piept, tuse, senzație de lipsă de aer, dificultate la respirație sau tuse cu eliminare de sânge. Alte semne includ umflare la nivelul unuia sau ambelor picioare, durere sau sensibilitate a unuia sau ambelor picioare la statul în picioare sau în timpul mersului, încălzire a pielii la nivelul piciorului afectat, înroșire sau modificări de culoare ale pielii la nivelul piciorului afectat sau vene vizibile.
- **Prezența proteinelor în urină** (denumită și „proteinurie”): **foarte frecventă** (poate apărea la mai mult de 1 din 10 persoane) – se observă foarte frecvent la analize. Aceasta poate include umflare a picioarelor sau la nivelul întregului corp și poate fi legată de afectarea rinichilor.
- **Număr scăzut de celule albe din sânge** (denumită și „neutropenie”): **foarte frecvent** (poate apărea la mai mult de 1 din 10 persoane) – poate provoca infecții grave. Pe durata tratamentului, medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize de sânge, pentru a verifica numărul de celule albe din sânge. De asemenea, acesta vă poate prescrie un medicament denumit „G-CSF” pentru a vă ajuta să preveniți complicațiile care apar atunci când numărul de celule albe din sânge este prea mic. Semnele de infecție pot include febră, frisoane, tuse, senzație de arsură la urinare sau dureri musculare. În timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie să vă măsurați frecvent temperatura.
- **Diaree și deshidratare**: diareea apare **foarte frecvent** (poate apărea la mai mult de 1 din 10 persoane), iar deshidratarea apare **frecvent** (poate apărea la 1 din 10 persoane) - diareea severă și starea de rău (vărsăturile) pot determina pierderea unei cantități mari de lichide (denumită „deshidratare”) și săruri (electroliți) din organism. Semnele pot include amețeli, în special apărute la trecerea din poziția așezat la poziția în picioare. Este posibil să fie necesar să mergeți la spital pentru tratament. Medicul dumneavoastră vă poate administra medicamente pentru a opri sau trata diareea și starea de rău (vărsăturile).
- **Reacții alergice**: **frecvente** (pot apărea la 1 din 10 persoane) – acestea pot apărea la câteva minute după perfuzie. Semnele de reacție alergică pot include erupție trecătoare pe piele sau mâncărimi, înroșire a pielii, amețeli sau leșin, senzație de lipsă de aer, senzație de constricție la nivelul pieptului sau gâtului sau umflare a feței. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați oricare dintre aceste semne în timpul sau la scurt timp după o perfuzie cu ZALTRAP.
- **Răni care se vindecă încet sau care nu se vindecă**: **mai puțin frecvente** (pot apărea la 1 din 100 de persoane) – aceasta apare atunci când o cicatrice se vindecă greu sau nu rămâne închisă sau atunci când o rană vindecată se redeschide. Medicul dumneavoastră va opri administrarea acestui medicament cu cel puțin 4 săptămâni înainte de data planificată pentru intervenția chirurgicală și până la vindecarea completă a răni.
- **O reacție adversă care vă afectează sistemul nervos** (denumită „sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă” sau SEPR): **mai puțin frecventă** (poate apărea la 1 din 100 de persoane) –

semnele pot include dureri de cap, modificări ale vederii, stare de confuzie sau convulsii, cu sau fără creșterea tensiunii arteriale.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)

- scădere a numărului de celule albe din sânge (leucopenie)
- scădere a numărului anumitor celule din sânge care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie)
- scădere a poftei de mâncare
- dureri de cap
- sângerări de la nivelul nasului
- modificări ale vocii, de exemplu apariția unei voci răgușite
- dificultate la respirație
- inflamații dureroase la nivelul gurii
- dureri de stomac
- umflare și amorțeală la nivelul brațelor și picioarelor, care apar în cazul chimioterapiei (denumit „sindrom eritrodiseestezie palmo-plantar”)
- stare de oboseală sau slăbiciune
- scădere în greutate
- probleme cu rinichii, asociate cu creșterea concentrației creatininei (un indicator al funcției rinichilor)
- probleme cu ficatul, asociate cu creșterea concentrației enzimelor ficatului.

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)

- infecții ale tractului urinar
- inflamație în interiorul nasului și la nivelul părții superioare a gâtului
- durere la nivelul gurii sau gâtului
- curgerea nasului
- hemoroizi, sângerare sau durere la eliminarea scaunului
- inflamație în interiorul gurii
- dureri de dinți
- modificări ale culorii pielii.

Mai puțin frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 100 de persoane)

- creștere a cantității de proteine din urină, creștere a concentrației colesterolului din sânge și umflare prin acumulare de lichide în exces (edeme) (denumite și „sindrom nefrotic”)
- formare de cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge foarte mici (denumită și „microangiopatie trombotică”).

Necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ZALTRAP

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Informațiile privind condițiile de păstrare și timpul de utilizare a ZALTRAP, după ce a fost diluat și este pregătit pentru utilizare, sunt descrise la punctul „Informații practice pentru profesioniștii din domeniul sănătății privind prepararea și manipularea ZALTRAP 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă” la sfârșitul acestui prospect.

Nu utilizați ZALTRAP dacă observați prezența unor particule sau modificări de culoare ale medicamentului din flacon sau din punga de perfuzie.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ZALTRAP

- Substanța activă este afliberceptul. Un ml de concentrat conține aflibercept 25 mg. Un flacon cu concentrat a 4 ml conține aflibercept 100 mg. Un flacon cu concentrat a 8 ml conține aflibercept 200 mg.
- Celelalte componente sunt: zaharoză, clorură de sodiu, citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, polisorbit 20, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată ZALTRAP și conținutul ambalajului

ZALTRAP este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril). Concentratul este o soluție limpede, incoloră până la galben pal.

- 4 ml de concentrat într-un flacon a 5 ml, din sticlă transparentă (tip I) din borosilicat, sigilat printr-un dop prevăzut cu capsă flip-off și printr-un disc de sertizare. Mărimi de ambalaj cu 1 flacon sau 3 flacoane.
- 8 ml de concentrat într-un flacon a 10 ml, din sticlă transparentă (tip I) din borosilicat, sigilat printr-un dop prevăzut cu capsă flip-off și printr-un disc de sertizare. Mărimi de ambalaj cu 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

**INFORMAȚII PRACTICE PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII
PRIVIND PREPARAREA ȘI MANIPULAREA ZALTRAP 25 mg/ml CONCENTRAT PENTRU
SOLUȚIE PERFUZABILĂ**

Aceste informații completează pct. 3 și 5 pentru utilizator.

Este important să citiți întregul conținut al acestei proceduri înainte de prepararea soluției perfuzabile.

ZALTRAP este un concentrat steril, fără conservanți și apirogen; prin urmare, soluția perfuzabilă trebuie preparată de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând proceduri sigure de manipulare și tehnici aseptice.

Este necesară precauție la manipularea ZALTRAP, luând în considerare utilizarea dispozitivelor de izolare, echipamentului personal de protecție (de exemplu mănuși) și procedurile de preparare.

Prepararea soluției perfuzabile

- Înainte de utilizare, inspectați vizual flaconul cu ZALTRAP. Concentratul trebuie să fie o soluție limpede și fără particule.
- În funcție de doza necesară pacientului, extrageți din flacon volumul necesar de concentrat ZALTRAP. Este posibil ca pentru prepararea soluției perfuzabile să fie necesar mai mult de un flacon.

- Diluați până la volumul de administrare necesar, utilizând soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Concentrația soluției finale de ZALTRAP pentru perfuzia intravenoasă trebuie menținută în intervalul 0,6 mg/ml - 8 mg/ml de aflibercept.
- Trebuie utilizate pungi pentru perfuzie din PVC cu conținut de DEHP sau pungi pentru perfuzie din poliolefină.
- Înainte de administrare, soluția diluată trebuie inspectată vizual pentru prezența particulelor și a modificărilor de culoare. Dacă se observă orice modificări de culoare sau particule, soluția reconstituită trebuie aruncată.
- Flaconul de ZALTRAP este destinat unei singure utilizări. Nu perforați din nou dopul după perforarea inițială. Orice cantitate de concentrat rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Perioada de valabilitate după diluarea în punga de perfuzie

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în curs de utilizare a fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C și pentru 8 ore la temperaturi de 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat.

Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de păstrare și condițiile de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2°C – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea are loc în condiții aseptice controlate și validate.

Mod de administrare

ZALTRAP trebuie administrat numai sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră.

Din cauza hiperosmolității (1000 mOsmol/kg) concentratului ZALTRAP, concentratul nediluat de ZALTRAP nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau bolus intravenos. ZALTRAP nu trebuie administrat sub formă de injecție intravitroasă (vezi pct. 2 al prospectului).

Fiecare flacon cu concentrat pentru soluție perfuzabilă este destinat numai unei singure utilizări (unidoză).

Soluțiile diluate de ZALTRAP trebuie administrate utilizând seturi de perfuzie care conțin un filtru din polietersulfonă de 0,2 microni.

Seturile de perfuzie trebuie să fie fabricate din unul dintre următoarele materiale:

- policlorură de vinil (PVC) cu conținut de bis(2-etilhexil)ftalat (DEHP)
- PVC fără DEHP, cu conținut de trimelitat de trioctil (TOTM)
- polipropilenă
- PVC căptușit cu polietilenă
- poliuretan

Nu trebuie utilizate filtre fabricate din polifluorură de viniliden (PVDF) sau nylon.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.