

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 25 mg aflibercepta*.

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 100 mg aflibercepta.

Ena viala z 8 ml koncentrata vsebuje 200 mg aflibercepta.

* Aflibercept je pridobljen na ekspresijskem sistemu sesalcev K-1 iz jajčnikov kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena 4 ml viala vsebuje 0,484 mmol natrija, kar je 11,118 mg natrija, ena 8 ml viala pa vsebuje 0,967 mmol natrija, kar je 22,236 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat).

Koncentrat je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ZALTRAP je v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom/5-fluorouracilom/folinsko kislino (FOLFIRI) indicirano pri odraslih bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom (mKRR), ki je odporen na ali je napredoval po zdravljenju s shemo, ki je vključevala oksaliplatin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo ZALTRAP je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo antineoplastičnih zdravil.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila ZALTRAP je 4 mg/kg telesne mase v 1-urni intravenski infuziji; nato sledi shema FOLFIRI. To velja kot en cikel zdravljenja.

Shema FOLFIRI, ki jo je treba uporabiti, obsega 90-minutno intravensko infuzijo 180 mg/m² irinotekana in 2-urno intravensko infuzijo 400 mg/m² folinske kisline (dl-racemat) hkrati 1. dan po Y-liniji; sledi intravenski bolus 400 mg/m² 5-fluorouracila (5-FU) in nato stalna intravenska infuzija 2400 mg/m² 5-FU v teku 46 ur.

Cikel zdravljenja se ponavlja vsaka 2 tedna.

Zdravljenje z zdravilom ZALTRAP je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Prilagoditev odmerka

Zdravljenje z zdravilom ZALTRAP je treba prekiniti v primeru (glejte poglavje 4.4):

- hude krvavitve
- perforacije prebavil
- nastanka fistule
- hipertenzije, ki ni ustrezno urejena z antihipertenzivnimi zdravili, pojava hipertenzivne krize ali hipertenzivne encefalopatije
- srčnega popuščanja in zmanjšane iztisne deleža
- arterijskih tromboemboličnih dogodkov (ATE – *arterial thromboembolic events*)
- venskih tromboemboličnih dogodkov 4. stopnje (vključno s pljučno embolijo)
- nefrotskega sindroma ali trombotične mikroangiopatije (TMA)
- hudih preobčutljivostnih reakcij (vključno z bronhospazmom, dispnejo, angioedemom in anafilaksijo) (glejte poglavji 4.3 in 4.4)
- slabšega celjenja ran, ki zahteva zdravniško ukrepanje
- sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – *posterior reversible encephalopathy syndrome*), znanega tudi kot sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS – *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*)

Zdravilo ZALTRAP je treba začasno prekiniti vsaj 4 tedne pred elektivno operacijo (glejte poglavje 4.4).

Odložitev zdravljenja ali prilagoditev odmerka sheme ZALTRAP/FOLFIRI	
Nevtropenija ali trombocitopenija (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	Uporabo sheme ZALTRAP/FOLFIRI je treba odložiti, dokler ni število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ali število trombocitov $\geq 75 \times 10^9/l$.
Febrilna nevtropenija ali nevtropenična sepsa	Odmerek irinotekana je treba v naslednjih ciklikih zmanjšati za 15–20 %. V primeru ponovitve je treba bolusne in infuzijske odmerke 5-FU v naslednjih ciklikih dodatno zmanjšati za 20 %. Če pride do ponovitve po zmanjšanju odmerkov irinotekana in 5-FU, pride v poštev zmanjšanje odmerka zdravila ZALTRAP na 2 mg/kg. V poštev pride uporaba granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja (G-CSF).
Blage do zmerne preobčutljivostne reakcije na zdravilo ZALTRAP (vključno z zardevanjem, izpuščajem, urtikarijo in srbenjem) (glejte poglavje 4.4)	Infundiranje je treba začasno prekiniti, dokler reakcija ne mine. Uporabiti je mogoče kortikosteroide in/ali antihistaminike, kot je klinično indicirano. V naslednjih ciklikih velja razmisliti o predhodni uporabi kortikosteroidov in/ali antihistaminikov.
Hude preobčutljivostne reakcije (vključno z bronhospazmom, dispnejo, angioedemom in anafilaksijo) (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	Uporabo sheme ZALTRAP/FOLFIRI je treba prekiniti in uporabiti je treba ustrezno zdravljenje.
Odložitev zdravljenja ali prilagoditev odmerka zdravila ZALTRAP	
Hipertenzija (glejte poglavje 4.4)	Zdravljenje z zdravilom ZALTRAP je treba začasno prekiniti, dokler hipertenzija ni urejena. V primeru ponovitve medicinsko significantne ali hude hipertenzije, ki se pojavi kljub optimalnemu zdravljenju, je treba zdravljenje z zdravilom ZALTRAP prekiniti, dokler ni hipertenzija urejena, odmerek v naslednjih ciklikih pa

	zmanjšati na 2 mg/kg.
Proteinurija (glejte poglavje 4.4)	Zdravljenje z zdravilom ZALTRAP je treba prekiniti, če ima bolnik proteinurijo ≥ 2 grama na 24 ur, in ga znova uvesti, ko se proteinurija zmanjša na < 2 g na 24 ur. V primeru ponovitve je treba zdravljenje prekiniti, dokler se proteinurija ne zmanjša na < 2 g na 24 ur, nato pa odmerek zmanjšati na 2 mg/kg.
Prilagoditev odmerka FOLFIRI med uporabo v kombinaciji z zdravilom ZALTRAP	
Hud stomatitis in sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	Bolus 5-FU je treba zmanjšati in odmerek za infundiranje zmanjšati za 20 %.
Huda driska	Odmerek irinotekana je treba zmanjšati za 15 do 20 %. Če se huda driska med naslednjim ciklusom ponovi, je treba bolus 5-FU zmanjšati in odmerek za infundiranje tudi zmanjšati za 20 %. Če huda driska po obeh zmanjšanih odmerka še traja, je treba uporabo sheme FOLFIRI prekiniti. Uporabiti je mogoče antidiaroičke in rehidracijo, kot je potrebno.

Glede toksičnih učinkov, povezanih z irinotekanom, 5-FU ali folinsko kislino, glejte veljavne povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

V ključni študiji mKRR je bilo 28,2 % bolnikov starih od ≥ 65 do < 75 let, 5,4 % bolnikov pa je bilo starih ≥ 75 let. Starejšim bolnikom odmerka zdravila ZALTRAP ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Formalnih študij z zdravilom ZALTRAP pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli (glejte poglavje 5.2). Klinični podatki kažejo, da bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka aflibercepta ni treba prilagoditi. Podatkov o uporabi aflibercepta pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni.

Okvara ledvic

Formalnih študij z zdravilom ZALTRAP pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli (glejte poglavje 5.2). Klinični podatki kažejo, da bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic je zelo malo, zato je pri zdravljenju takšnih bolnikov potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Zdravilo ZALTRAP v pediatrični populaciji nima relevantne uporabe pri indikaciji metastatskega kolorektalnega raka.

Način uporabe

Zdravilo ZALTRAP je namenjeno samo za intravensko infundiranje in ga je treba dajati 1 uro. Zaradi hiperosmolalnosti (1000 mOsmol/kg) koncentrata zdravila ZALTRAP se nerazredčenega koncentrata ne sme uporabljati intravensko s potiskom ali v bolusu. Zdravila ZALTRAP se ne sme uporabiti kot intravitrealne injekcije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje je namenjena samo za enkratno uporabo (enkratni odmerek).

Previdnostni ukrepi pred ravnanjem z zdravilom in njegovo uporabo

Za navodila o redčenju zdravila pred uporabo in infuzijskih kompletih za dajanje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na aflibercept ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Oftalmična/intravitrealna uporaba zaradi hiperosmotskih lastnosti zdravila ZALTRAP (glejte poglavje 4.4).

Za kontraindikacije zdravil v kombinaciji FOLFIRI (irinotekan, 5-FU in folinska kislina) glejte veljavne povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitev

Pri bolnikih, zdravljenih z afliberceptom, je opisano večje tveganje za krvavitve, vključno s hudimi krvavitvami in včasih krvavitvami s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba kontrolirati glede znakov in simptomov krvavitve v prebavilih in drugih hudih krvavitev. Aflibercepta se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo krvavitvijo (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, zdravljenih s shemo ZALTRAP/FOLFIRI, je bila opisana trombocitopenija. Celotno krvno sliko je priporočljivo kontrolirati izhodiščno, pred začetkom vsakega ciklusa aflibercepta in kot je klinično potrebno. Uporabo kombinacije ZALTRAP/FOLFIRI je treba odložiti, dokler ni število trombocitov $\geq 75 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.2).

Perforacija prebavil

Pri bolnikih, zdravljenih z afliberceptom, so bile opisane perforacije prebavil, vključno s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba kontrolirati glede znakov in simptomov perforacije prebavil. Pri bolnikih, ki se jim pojavi perforacija prebavil, je treba zdravljenje z afliberceptom prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Nastanek fistule

Bolnikom, zdravljenim z afliberceptom, so se pojavile fistule na gastrointestinalnih in negastrointestinalnih mestih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki se jim pojavi fistula, je treba zdravljenje z afliberceptom prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih s shemo ZALTRAP/FOLFIRI so zabeležili večje tveganje za hipertenzijo 3. do 4. stopnje (vključno s hipertenzijo in enim primerom esencialne hipertenzije) (glejte poglavje 4.8).

Obstoječa hipertenzija mora biti ustrezno urejena pred začetkom zdravljenja z afliberceptom. Če hipertenzije ni mogoče ustrezno urediti, se zdravljenja z afliberceptom ne sme začeti. Krvni tlak je priporočljivo kontrolirati na dva tedna, vključno pred vsako uporabo zdravila, ali kot je klinično indicirano med zdravljenjem z afliberceptom. V primeru hipertenzije med zdravljenjem z afliberceptom je treba krvni tlak urediti z ustreznim antihipertenzivnim zdravljenjem in krvni tlak redno kontrolirati. Ob ponovitvi medicinsko signifikantne ali hude hipertenzije, ki se pojavi kljub optimalnemu zdravljenju, je treba zdravljenje z afliberceptom prekiniti, dokler ni hipertenzija urejena, odmerek aflibercepta pa je treba v naslednjih ciklikih zmanjšati na 2 mg/kg. Zdravljenje z afliberceptom je treba za stalno končati, če hipertenzije ni mogoče ustrezno obvladati z ustreznim

antihipertenzivnim zdravljenjem ali zmanjšanjem odmerka aflibercepta, ali če se pojavita hipertenzivna kriza ali hipertenzivna encefalopatija (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija lahko poslabša osnovne kardiovaskularne bolezni. V primeru uporabe zdravila ZALTRAP pri bolnikih z anamnezo klinično pomembne kardiovaskularne bolezni (npr. bolezni koronarnih arterij ali kongestivnega srčnega popuščanja) je potrebna previdnost. Bolnikov s kongestivnim srčnim popuščanjem v razredu III ali IV po NYHA III se ne sme zdraviti z zdravilom ZALTRAP.

Anevrizme in arterijske disekcije

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo zdravila ZALTRAP je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Srčno popuščanje in zmanjšan iztisni delež

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ZALTRAP, so poročali o srčnem popuščanju in zmanjšanem iztisnem deležu. Treba je razmisliti o izhodiščni in nato periodičnih ocenah funkcije levega prekata, medtem ko bolnik prejema zdravilo Zaltrap. Bolnike je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov srčnega popuščanja in zmanjšane iztisne deleža. Bolnikom, ki doživijo srčno popuščanje in zmanjšan iztisni delež, prekinite zdravljenje z zdravilom ZALTRAP.

Trombotični in embolični dogodki

Arterijski trombembolični dogodki

Pri bolnikih, ki so prejeli aflibercept, so zabeležili arterijske trombembolične dogodke (ATE – *arterial thromboembolic events*), vključno s tranzitornimi ishemičnimi atakami, cerebrovaskularnimi inzulti, angino pektoris, intrakardialnim trombotom, miokardnim infarkt, arterijsko embolijo in ishemičnim kolitisom (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki se jim pojavi arterijski trombembolični dogodek, je treba zdravljenje z afliberceptom prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Venski trombembolični dogodki

Pri bolnikih, ki so prejeli aflibercept, so zabeležili venske trombembolične dogodke (VTE – *venous thromboembolic events*), vključno z globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo (v redkih primerih s smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.8).

Zdravljenje z zdravilom ZALTRAP je treba prekiniti pri bolnikih s smrtno nevarnimi (4. stopnja) trombemboličnimi dogodki (vključno s pljučno embolijo) (glejte poglavje 4.2). Bolnike z GVT 3. stopnje je treba zdraviti z antikoagulansi, kot je klinično indicirano, zdravljenje z afliberceptom pa je treba nadaljevati. Če se dogodek kljub ustrezni antikoagulaciji ponovi, je treba zdravljenje z afliberceptom prekiniti. Bolnike z trombemboličnimi dogodki 3. ali nižje stopnje je treba skrbno spremljati.

Proteinurija

Med zdravljenjem z afliberceptom so zabeležili primere hude proteinurije, nefrotskega sindroma in trombotične mikroangiopatije (TMA) (glejte poglavje 4.8).

Proteinurijo je treba pred vsako uporabo aflibercepta kontrolirati z urinskimi testnimi trakovi in/ali z razmerjem urinskih beljakovin in kreatinina (UPCR – *urinary protein creatinine ratio*), da bi odkrili njen pojav ali poslabšanje. Bolniki z vrednostjo proteinov na urinskem testnem traku $\geq 2+$ ali UPCR > 1 ali razmerjem protein/kreatinin (PCR) > 100 mg/mmol morajo opraviti 24-urno zbiranje urina.

Uporabo aflibercepta je treba prekiniti, če je proteinurija ≥ 2 grama na 24 ur, in jo znova začeti, ko se zmanjša na < 2 grama na 24 ur. V primeru ponovitve je treba uporabo prekiniti, dokler se proteinurija

ne zmanjša na < 2 grama na 24 ur, potem pa odmerek zmanjšati na 2 mg/kg. Pri bolnikih, ki se jim pojavi nefrotski sindrom ali TMA, je treba zdravljenje z afliberceptom prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Nevtropenija in nevtropenični zapleti

Med zdravljenjem s shemo ZALTRAP/FOLFIRI so opažali večjo incidenco nevtropeničnih zapletov (febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb) (glejte poglavje 4.8).

Celotno krvno sliko z diferencialno krvno sliko je priporočljivo kontrolirati izhodiščno in pred začetkom vsakega ciklusa aflibercepta. Uporabo sheme ZALTRAP/FOLFIRI je treba odložiti, dokler ni število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z možnim večjim tveganjem za nevtropenične zaplete prideta v poštev terapevtska uporaba G-CSF ob prvem pojavu nevtropenije ≥ 3 . stopnje in sekundarna profilaksa.

Driska in dehidracija

Pri bolnikih, zdravljenih s shemo ZALTRAP/FOLFIRI, so opažali večjo incidenco hude driske (glejte poglavje 4.8).

Odmerek sheme FOLFIRI je treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2) ter uvesti antidiaroičke in rehidracijo, kot je potrebno.

Preobčutljivostne reakcije

V ključni študiji pri bolnikih z mKRR so poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah pri prejemnikih sheme ZALTRAP/FOLFIRI (glejte poglavje 4.8).

V primeru hude preobčutljivostne reakcije (vključno z bronhospazmom, dispnejo, angioedemom in anafilaksijo) je treba zdravljenje z afliberceptom prekiniti in ustrezno medicinsko ukrepati (glejte poglavje 4.2).

V primeru blage do zmerne preobčutljivostne reakcije na zdravilo ZALTRAP (vključno z zardevanjem, izpuščajem, urtikarijo in srbenjem) je treba uporabo aflibercepta začasno prekiniti, dokler reakcija ne mine. Uvesti je mogoče zdravljenje s kortikosteroidi in/ali antihistaminiki, kot je klinično indicirano. V nadaljnjih ciklih pride v poštev predhodna uporaba kortikosteroidov in/ali antihistaminikov (glejte poglavje 4.2). Previdnost je potrebna pri ponovnem zdravljenju bolnikov, ki so predhodno imeli preobčutljivostne reakcije, kajti pri nekaterih bolnikih so opažali ponavljajoče se preobčutljivostne reakcije kljub profilaksi, vključno s kortikosteroidi.

Slabše celjenje ran

Aflibercept je v živalskih modelih poslabšal celjenje ran (glejte poglavje 5.3).

Z afliberceptom je bila opisana možnost slabšega celjenja ran (dehiscenca rane, anastomotično iztekanje) (glejte poglavje 4.8).

Uporabo zdravila aflibercept je treba prekiniti vsaj 4 tedne pred elektivno operacijo.

Priporočljivo je, da se zdravljenje z afliberceptom ne začne prej kot vsaj 4 tedne po večji operaciji in da se ne začne, dokler se rana povsem ne zaceli. Po manjših posegih, kot so npr. namestitve centralnega venskega dostopa, biopsija ali izdrtje zoba, je mogoče zdravljenje z afliberceptom začeti oz. ga znova uvesti, ko se kirurška rana popolnoma zaceli. Uporabo aflibercepta je treba prekiniti pri bolnikih s slabšim celjenjem ran, ki zahteva zdravniško ukrepanje (glejte poglavje 4.2).

Osteonekroza čeljustnic (ONČ)

O osteonekrozi čeljustnic so poročali pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravilom Zaltrap, od katerih se jih je več predhodno ali sočasno zdravilo z intravenskimi difosfonati, za katere je osteonekroza čeljustnic ugotovljeno tveganje. Previdnost je potrebna, kadar se zdravilo Zaltrap in intravenski difosfonati dajejo sočasno ali zaporedno.

Invazivni zobozdravstveni postopki so prav tako opredeljeni dejavnik tveganja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zaltrap je treba razmisliti o pregledu zobovja in primernih preventivnih zobozdravstvenih posegih. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Zaltrap in so predhodno prejeli ali trenutno prejemajo intravenske difosfonate, se je invazivnim zobozdravstvenim posegom treba izogniti, če je le mogoče (glejte poglavje 4.8).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

V ključni študiji III. faze pri bolnikih mKRR niso zabeležili sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – *posterior reversible encephalopathy syndrome*). V drugih študijah pa je bil PRES opisan pri bolnikih, ki so aflibercept prejemali v monoterapiji in v kombinaciji z drugimi kemoterapijami (glejte poglavje 4.8).

PRES se lahko pokaže s spremenjenim mentalnim stanjem, konvulzijami, navzeo, bruhanjem, glavobolom ali motnjami vida. Diagnozo se potrdi z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS) možganov.

Če se pojavi PRES, je treba zdravljenje z afliberceptom prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Starejši bolniki, stari ≥ 65 let, imajo večje tveganje za drisko, omotico, astenijo, hujšanje in dehidracijo. Priporočljivo je skrbno nadziranje, da bi hitro odkrili in zdravili znake in simptome driske in dehidracije in da bi tako čim bolj zmanjšali možno tveganje (glejte poglavje 4.8).

Okvara ledvic

Podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic, zdravljene z afliberceptom, je zelo malo. Odmerka aflibercepta ni treba prilagoditi (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Stanje zmogljivosti bolnika in sočasne bolezni:

Bolnike z zmogljivostjo določeno po lestvici ECOG ≥ 2 oz. bolnike s pomembnimi sočasnimi boleznimi, je treba skrbno spremljati, da bi lahko zgodaj ugotovili poslabšanje kliničnega stanja. Ti bolniki imajo večje tveganje za slabši klinični izid.

Neodobrena intravitrealna uporaba

Zdravilo ZALTRAP je hiperosmotska raztopina, ki ni pripravljena kompatibilno z notranjostjo očesa. Zdravila ZALTRAP se ne sme uporabiti kot intravitrealne injekcije (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo ZALTRAP vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 22 mg natrija na vialo, kar je enako 1,1% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2g.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in število serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Populacijska farmakokinetična analiza in primerjave med študijami niso odkrile farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med afliberceptom in zdravili v shemi FOLFIRI.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom ZALTRAP ne zanosijo, in jih je treba obvestiti o možnih nevarnostih za plod. Ženske v rodni dobi in plodni moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila.

Nosečnost

Podatkov o uporabi aflibercepta pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Angiogeneza je ključna za razvoj ploda, zato ima lahko zavrtje angiogeneze po uporabi zdravila ZALTRAP neželene učinke na nosečnost. Zdravilo ZALTRAP se sme med nosečnostjo uporabiti le, če morebitna korist upravičuje možno tveganje. Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom ZALTRAP zanosi, jo je treba obvestiti o možnih nevarnostih za plod.

Dojenje

Študij za oceno vpliva zdravila ZALTRAP na nastajanje mleka, njegove prisotnosti v materinem mleku in njegovih vplivov na dojenega otroka niso izvedli.

Ni znano, ali se aflibercept pri človeku izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitvev/prenehanje zdravljenja z zdravilom ZALTRAP, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

Plodnost

Na podlagi študij pri opicah je med zdravljenjem z afliberceptom verjetno poslabšanje plodnosti tako pri moških kot pri ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo ZALTRAP nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnikom je treba naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, če se jim pojavijo simptomi, ki prizadenejo vid, zbranost ali sposobnost reagiranja (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnost zdravila ZALTRAP v kombinaciji s FOLFIRI so ocenili pri 1216 bolnikih, predhodno zdravljenih zaradi metastatskega kolorektalnega raka. Od teh bolnikov jih je v študiji III. faze 611 prejelo 4 mg/kg zdravila ZALTRAP vsaka dva tedna (en cikel), 605 bolnikov pa kombinacijo placebo/FOLFIRI. Bolniki so prejeli mediano 9 ciklov sheme ZALTRAP/FOLFIRI.

Najpogostejši neželeni učinki (vseh stopenj, incidenca ≥ 20 %), katerih incidenca je bila s shemo ZALTRAP/FOLFIRI vsaj 2 % večja od incidence s shemo placebo/FOLFIRI, so bili (v padajočem zaporedju pogostnosti): levkopenija, driska, nevtropenija, proteinurija, zvišana aspartat aminotransferaza (AST), stomatitis, utrujenost, trombocitopenija, zvišana alanin aminotransferaza (ALT), hipertenzija, zmanjšanje telesne mase, zmanjšanje apetita, epistaksa, bolečine v trebuhu, disfonija, zvišan kreatinin v serumu in glavobol (glejte preglednico 1).

Najpogostejši neželeni učinki 3. do 4. stopnje (incidenca ≥ 5 %), katerih incidenca je bila s shemo ZALTRAP/FOLFIRI vsaj 2 % večja od incidence s shemo placebo/FOLFIRI, so bili (v padajočem zaporedju pogostnosti): nevtropenija, driska, hipertenzija, levkopenija, stomatitis, utrujenost, proteinurija in astenija (glejte preglednico 1).

Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili trajno prenehanje zdravljenja pri ≥ 1 % bolnikov, ki so prejeli shemo ZALTRAP/FOLFIRI, so bili žilne bolezni (3,8 %) vključno s hipertenzijo (2,3 %), okužbe (3,4 %), astenija/utrujenost (1,6 %, 2,1 %), driska (2,3 %), dehidracija (1 %), stomatitis (1,1 %), nevtropenija (1,1 %), proteinurija (1,5 %) in pljučna embolija (1,1 %).

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki in laboratorijske nepravilnosti, opisani pri prejemnikih sheme ZALTRAP/FOLFIRI v primerjavi s prejemniki sheme placebo/FOLFIRI, so naštet v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in kategorijah pogostnosti. Neželeni učinki v Preglednici 1 so opredeljeni kot tisti, ki so

imeli v študiji mKRR katerikoli neželen klinični učinek ali laboratorijsko nepravilnost z $\geq 2\%$ večjo incidenco (vse stopnje) v skupini z afliberceptom kot v skupini s placebom (vključno s tistimi, ki niso dosegli tega praga, a so se skladali s skupino anti-VEGF in so bili zabeleženi v kateri koli študiji z afliberceptom). Izrazitost neželenih učinkov je ocenjena po NCI CTC verzija 3.0 (stopnja $\geq 3 = S \geq 3$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti temeljijo na vseh stopnjah in so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1- Neželeni učinki opisani pri prejemnikih sheme ZALTRAP/FOLFIRI v študiji mKRR

Organski sistem Kategorija pogostnosti	Neželeni učinek	
	Vse stopnje	Stopnje ≥ 3
Infekcijske in parazitske bolezni		
Zelo pogosti	okužba (1)	okužba (1)
Pogosti	nevtropenična okužba/sepsa (1) okužba sečil nazofaringitis	nevtropenična okužba/sepsa (1)
Občasni		okužba sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
Zelo pogosti	levkopenija (2) nevtropenija (1) trombocitopenija (2)	levkopenija (2) nevtropenija (2)
Pogosti	febrilna nevtropenija	febrilna nevtropenija trombocitopenija (2)
Bolezni imunskega sistema		
Pogosti	preobčutljivost (1)	
Občasni		preobčutljivost (1)
Presnovne in prehranske motnje		
Zelo pogosti	zmanjšanje apetita hujšanje	
Pogosti	dehidracija (1)	dehidracija (1) zmanjšanje apetita hujšanje
Srčne bolezni		
Občasni	srčno popuščanje	
Redki	zmanjšan iztisni delež	
Bolezni živčevja		
Zelo pogosti	glavobol	
Pogosti		glavobol
Občasni	PRES (1),(4)	PRES (1),(4)
Žilne bolezni		
Zelo pogosti	hipertenzija (1) krvavitev (1)	hipertenzija

Organski sistem	Neželeni učinek	
	Vse stopnje	Stopnje ≥ 3
Kategorija pogostnosti		
Pogosti	arterijska trombembolija (1) venska trombembolija (1)	arterijska trombembolija (1) venska trombembolija (1) krvavitev (1)
Neznani	anevrizme in disekcije arterij	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
Zelo pogosti	dispneja epistaksa disfonija	
Pogosti	orofaringealna bolečina rinoreja	
Občasni		dispneja epistaksa disfonija orofaringealna bolečina
Bolezni prebavil		
Zelo pogosti	driska (1) stomatitis bolečine v trebuhu bolečine v zgornjem delu trebuha	driska (1) stomatitis
Pogosti	krvavitev iz danke fistula (1) aftozni stomatitis hemoroidi proktalgija zobobol	bolečine v trebuhu bolečine v zgornjem delu trebuha
Občasni	perforacija prebavil (1)	perforacija prebavil (1) krvavitev iz danke fistula (1) aftozni stomatitis proktalgija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
Zelo pogosti	zvišanje AST (2) zvišanje ALT (2)	
Pogosti		zvišanje AST (2) zvišanje ALT (2)
Bolezni kože in podkožja		
Zelo pogosti	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	
Pogosti	hiperpigmentiranost kože	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske

Organski sistem Kategorija pogostnosti	Neželeni učinek	
	Vse stopnje	Stopnje ≥ 3
Občasni	slabše celjenje ran (1)	slabše celjenje ran (1)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
Občasni	osteonekroza čeljustnic (ONČ)	
Bolezni sečil		
Zelo pogosti	proteinurija (1),(3) zvišanje kreatinina v serumu	
Pogosti		proteinurija (1),(3)
Občasni	nefrotski sindrom (1) trombotična mikroangiopatija (1)	nefrotski sindrom (1) trombotična mikroangiopatija (1)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Zelo pogosti	astenična stanja	astenična stanja
Opomba: Neželeni učinki so navedeni z uporabo MedDRA verzija MEDDRA 13.1 in stopenj po NCI CTC verzija 3.0 (1) Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov" v tem poglavju. (2) Na podlagi laboratorijskih vrednosti (odstotki se nanašajo na bolnike, ki so imeli laboratorijske preiskave). (3) Klinični in laboratorijski podatki skupaj. (4) PRES ni bil opisan v študiji mKRR, opisan pa je bil v drugih študijah pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z afliberceptom kot monoterapijo ali v kombinaciji z drugimi kemoterapijami razen FOLFIRI		

V ključni študiji mKRR so se anemija, navzea, bruhanje, zaprtost, alopecija, zvišanje alkalne fosfataze in hiperbilirubinemija pojavili pri ≥ 20 % bolnikov. Med skupinama so bili primerljivi in razlika med skupinama ni presegla ≥ 2 % incidence s shemo ZALTRAP/FOLFIRI.

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Bolniki, zdravljeni z zdravilom ZALTRAP, imajo večje tveganje za krvavitve, vključno s hudimi krvavitvami in včasih krvavitvami s smrtnim izidom. V ključni študiji pri bolnikih z mKRR so krvavitve (vseh stopenj) zabeležili pri 37,8 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in 19,0 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Najpogostejša opisana vrsta krvavitve je bila manjša (1. do 2. stopnja) epistaksa, ki se je pojavila pri 27,7 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI. Krvavitve 3. do 4. stopnje, vključno s krvavitvami v prebavilih, hematurijo in krvavitvami po posegih, so bile opisane pri 2,9 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in 1,7 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. V drugih študijah so se bolnikom, ki so prejeli zdravilo ZALTRAP, pojavile hude intrakranialne krvavitve in pljučne krvavitve/hemoptiza (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.4).

Perforacija prebavil

Pri prejemnikih zdravila ZALTRAP so bile opisane perforacije prebavil, vključno s smrtnim izidom. V ključni študiji bolnikov z mKRR so perforacije prebavil (vseh stopenj) zabeležili pri 3 od 611 (0,5 %) prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 3 od 605 (0,5 %) prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Perforacija prebavil 3. do 4. stopnje se je pojavila pri 3 (0,5 %) prejemnikih sheme placebo/FOLFIRI in pri 2 (0,3 %) prejemnikih sheme placebo/FOLFIRI. V treh s placebom kontroliranih kliničnih študijah III. faze (populacije s kolorektalnim rakom, rakom pankreasa in pljučnim rakom) je bila incidenca perforacij prebavil (vseh stopenj) 0,8 % med prejemniki zdravila ZALTRAP in 0,3 % med prejemniki placeba. Perforacija prebavil 3. do 4. stopnje se je pojavila pri 0,8 % prejemnikov zdravila ZALTRAP in pri 0,2 % prejemnikov placeba (glejte poglavje 4.4).

Nastanek fistule

Bolnikom, zdravljenim z zdravilom ZALTRAP, so se pojavile fistule na gastrointestinalnih in negastrointestinalnih mestih. V ključni študiji pri bolnikih z mKRR so fistule (analne, enterovezikalne, enterokutane, kolovaginalne, intestinalne) zabeležili pri 9 od 611 (1,5 %) prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 3 od 605 (0,5 %) prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Fistula na prebavilih 3. stopnje se je pojavila 2 prejemnikoma zdravila ZALTRAP (0,3 %) in 1 prejemniku placeba (0,2 %). V treh s placebom kontroliranih kliničnih študijah III. faze (populacije s kolorektalnim rakom, rakom pankreasa in pljučnim rakom) je bila incidenca fistul (vseh stopenj) med prejemniki zdravila ZALTRAP 1,1 % in med prejemniki placeba 0,2 %. Fistule 3. do 4. stopnje so se pojavile pri 0,2 % prejemnikov zdravila ZALTRAP in pri 0,1 % prejemnikov placeba (glejte poglavje 4.4).

Hipertenzija

V ključni študiji bolnikov z mKRR se je hipertenzija (vseh stopenj) pojavila pri 41,2 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 10,7 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Pri prejemnikih sheme ZALTRAP/FOLFIRI so zabeležili večje tveganje za hipertenzijo 3. do 4. stopnje (vključno s hipertenzijo in enim primerom esencialne hipertenzije). Hipertenzija 3. stopnje (ki je zahtevala prilagoditev obstoječega antihipertenzivnega zdravljenja ali zdravljenje z več kot enim zdravilom) je bila opisana pri 1,5 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI in pri 19,1 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI. Hipertenzija 4. stopnje (hipertenzivna kriza) je bila opisana pri 1 prejemniku (0,2 %) sheme ZALTRAP/FOLFIRI. Med tistimi prejemniki sheme ZALTRAP/FOLFIRI, ki se jim je razvila hipertenzija 3. do 4. stopnje, se je pri 54 % pojavila v prvih dveh ciklikih zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Trombotični in embolični dogodki

Arterijski tromboembolični dogodki

V ključni študiji pri bolnikih z mKRR so arterijske tromboembolične dogodke (vključno s tranzitorno ishemično atako, cerebrovaskularnim inzulatom, angino pectoris, intrakardialnim trombotom, miokardnim infarkt, arterijsko embolijo in ishemičnim kolitisom) zabeležili pri 2,6 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 1,5 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Dogodki 3. do 4. stopnje so se pojavili pri 11 (1,8 %) prejemnikih sheme ZALTRAP/FOLFIRI in 3 (0,5 %) prejemnikih sheme placebo/FOLFIRI. V treh s placebom kontroliranih kliničnih študijah III. faze (populacije s kolorektalnim rakom, rakom pankreasa in pljučnim rakom) je bila incidenca ATE (vseh stopenj) med prejemniki zdravila ZALTRAP 2,3 % in med prejemniki placeba 1,7 %. ATE 3. do 4. stopnje so se pojavile pri 1,7 % prejemnikov zdravila ZALTRAP in pri 1,0 % prejemnikov placeba (glejte poglavje 4.4).

Venski tromboembolični dogodki

VTE vključujejo globoko vensko trombozo in pljučno embolijo. V ključni študiji pri bolnikih z mKRR so se VTE vseh stopenj pojavili pri 9,3 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 7,3 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. VTE 3. do 4. stopnje so se pojavili pri 7,9 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 6,3 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Pljučna embolija se je pojavila pri 4,6 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 3,5 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. V vseh treh s placebom kontroliranih kliničnih študijah III. faze (populacije s kolorektalnim rakom, rakom pankreasa in pljučnim rakom) je bila incidenca VTE (vseh stopenj) 7,1 % med prejemniki zdravila ZALTRAP in 7,1 % med prejemniki placeba.

Proteinurija

V ključni študiji pri bolnikih z mKRR so proteinurijo (na podlagi kliničnih in laboratorijskih podatkov skupaj) zabeležili pri 62,2 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 40,7 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Proteinurija 3. do 4. stopnje se je pojavila pri 7,9 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 1,2 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Nefrotski sindrom se je pojavil pri 2 (0,5 %) prejemnikih sheme ZALTRAP/FOLFIRI, med prejemniki sheme placebo/FOLFIRI pa se ni pojavil. Pri enem prejemniku sheme ZALTRAP/FOLFIRI, ki je imel proteinurijo in hipertenzijo, so postavili diagnozo trombotične mikroangiopatije (TMA) V treh s placebom kontroliranih kliničnih študijah III. faze (populacije s kolorektalnim rakom, rakom pankreasa in pljučnim rakom) je bila incidenca nefrotskega sindroma med prejemniki zdravila ZALTRAP 0,5 % in med prejemniki placeba 0,1 % (glejte poglavje 4.4).

Nevtropenija in nevtropenični zapleti

V ključni študiji pri bolnikih z mKRR so nevtropenijo (vseh stopenj) zabeležili pri 67,8 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 56,3 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Nevtropenija 3. do 4. stopnje se je pojavila pri 36,7 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 29,5 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Najpogostejši nevtropenični zaplet 3. do 4. stopnje je bila febrilna nevtropenija; pojavila se je pri 4,3 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 1,7 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Nevtropenična okužba/sepsa 3. do 4. stopnje se je pojavila pri 1,5 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 1,2 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI (glejte poglavje 4.4).

Okužbe

Okužbe so bile med prejemniki sheme ZALTRAP/FOLFIRI pogostejše (46,2 % okužbe vseh stopenj, 12,3 % okužbe 3. do 4. stopnje) kot med prejemniki sheme placebo/FOLFIRI režim (32,7 % vseh stopenj, 6,9 % 3. do 4. stopnje); med okužbami so bile okužba sečil, nazofaringitis, okužba zgornjih dihal, pljučnica, okužba na mestu katetra in okužba zoba.

Driska in dehidracija

V ključni študiji pri bolnikih z mKRR so drisko (vseh stopenj) zabeležili pri 69,2 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 56,5 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Dehidracija (vseh stopenj) se je pojavila pri 9,0 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 3,0 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Drisko 3. do 4. stopnje so zabeležili pri 19,3 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 7,8 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI. Dehidracijo 3. do 4. stopnje so zabeležili pri 4,3 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 1,3 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivostne reakcije

V ključni študiji pri bolnikih z mKRR so hude preobčutljivostne reakcije zabeležili pri 0,3 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 0,5 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI (glejte poglavje 4.4).

Slabše celjenje ran

Zdravljenje z zdravilom ZALTRAP je povezano z možnostjo slabšega celjenja ran (dehiscenca rane, anastomotično iztekanje). V ključni študiji pri bolnikih z mKRR so slabše celjenje ran zabeležili pri 3 (0,5 %) prejemnikih sheme ZALTRAP/FOLFIRI in pri 5 (0,8 %) prejemnikih sheme placebo/FOLFIRI. Slabše celjenje ran 3. stopnje se je pojavilo pri 2 (0,3 %) prejemnikih sheme ZALTRAP/FOLFIRI, med prejemniki sheme placebo/FOLFIRI pa se ni pojavilo. V treh s placebom kontroliranih kliničnih študijah III. faze (populacije s kolorektalnim rakom, rakom pankreasa in pljučnim rakom) je bila incidenca slabšega celjenja ran (vseh stopenj) med prejemniki zdravila ZALTRAP 0,5 % in med prejemniki placeba 0,4 %. Slabše celjenje ran 3. do 4. stopnje se je pojavilo pri 0,2 % prejemnikov zdravila ZALTRAP in pri nobenem prejemniku placeba (glejte poglavje 4.4).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

V ključni študiji III. faze pri bolnikih mKRR niso zabeležili primerov PRES. PRES je bil opisan pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo z zdravilom ZALTRAP (0,5 %) in v kombinaciji z drugimi kemoterapijami (glejte poglavje 4.4).

Drugi neželeni učinki in laboratorijske nepravilnosti, zabeleženi z ≥ 5 % razliko (vse stopnje) med prejemniki sheme ZALTRAP/FOLFIRI in prejemniki sheme placebo/FOLFIRI

Naslednje neželene učinke in laboratorijske nepravilnosti so zabeležili z ≥ 5 % razliko (vse stopnje) med prejemniki sheme ZALTRAP/FOLFIRI v primerjavi s prejemniki sheme placebo/FOLFIRI (v padajočem zaporedju pogostnosti): levkopenija (78,3 % v prim. z 72,4 % vse stopnje; 15,6 % v prim. z 12,2 % 3. do 4. stopnja), zvišanje AST (57,5 % v prim. s 50,2 % vse stopnje; 3,1 % v prim. z 1,7 % 3. do 4. stopnja), stomatitis (50,1 % v prim. z 32,9 % vse stopnje; 12,8 % v prim. s 4,6 % 3. do 4. stopnja), utrujenost (47,8 % v prim. z 39,0 % vse stopnje; 12,6 % v prim. s 7,8 % 3. do 4. stopnja), trombocitopenija (47,4 % v prim. s 33,8 % vse stopnje; 3,3 % v prim. z 1,7 % 3. do 4. stopnja), zvišanje ALT (47,3 % v prim. s 37,1 % vse stopnje; 2,7 % v prim. z 2,2 % 3. do 4. stopnja), zmanjšanje apetita (31,9 % v prim. s 23,8 % vse stopnje; 3,4 % v prim. z 1,8 % 3. do 4. stopnja), zmanjšanje telesne mase (31,9 % v prim. s 14,4 % vse stopnje; 2,6 % v prim. z 0,8 % 3. do 4. stopnja), disfonija (25,4 % v prim. s 3,3 % vse stopnje; 0,5 % v prim. z 0 3. do 4. stopnja), glavobol (22,3 % v prim. z 8,8 % vse stopnje; 1,6 % v prim. z 0,3 % 3. do 4. stopnja), astenija (18,3 % v prim. s 13,2 % vse stopnje; 5,1 % v prim. s 3,0 % 3. do 4. stopnja), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (11,0 % v prim. s 4,3 % vse stopnje; 2,8 % v prim. z 0,5 % 3. do 4. stopnja), in hiperpigmentiranost kože (8,2 % v prim. z 2,8 % vse stopnje; 0 v prim. z 0 3. do 4. stopnja).

Pediatrična populacija

Varnost pri pediatričnih bolnikih ni ugotovljena.

Druge posebne skupine bolnikov

Starejši

Od 611 bolnikov, zdravljenih s shemo ZALTRAP/FOLFIRI v ključni študiji pri bolnikih z mKRR, je bilo 172 (28,2 %) starih od ≥ 65 do < 75 let, 33 (5,4 %) pa je bilo starih ≥ 75 let. Verjetnost za pojav neželenih učinkov je pri starejših (≥ 65 let) lahko večja. Incidenca driske, omotice, astenije, zmanjšanja telesne mase in dehidracije je bila pri starejših za ≥ 5 % večja kot pri mlajših. Starejše je treba natančneje kontrolirati glede pojava driske in morebitne dehidracije (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

V treh s placebom kontroliranih kliničnih študijah III. faze so bili neželeni učinki med bolniki, ki so prejeli zdravilo ZALTRAP in so izhodiščno imeli blago okvaro ledvic (n = 352), primerljivi kot med bolniki brez okvare ledvic (n = 642). Z zdravilom ZALTRAP so bili zdravljeni le maloštevilni bolniki (n = 49), ki so imeli izhodiščno zmerno ali hudo okvaro ledvic. Pri teh bolnikih so bili neledvični učinki na splošno primerljivi med bolniki z okvaro ledvic in tistimi brez nje; izjema je bila dehidracija (vseh stopenj), katere incidenca je bila > 10 % večja (glejte poglavje 4.4).

Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah tudi pri zdravilu ZALTRAP obstaja možnost imunogenosti.

V celoti so v vseh kliničnih onkoloških študijah s preskusom protiteles proti zdravilu (ADA – *anti-drug antibody*) ugotovili podobno (poizhodiščno) incidenco odziva z nizkim titrom ADA tako pri prejemnikih placeba (3,3 %) kot pri prejemnikih zdravila ZALTRAP (3,8 %). Odziva na aflibercept z visokim titrom protiteles niso ugotovili pri nobenem bolniku. Sedemnajst (17) prejemnikov zdravila ZALTRAP (1,6 %) in dva (2) prejemnika placeba (0,2 %) so imeli tudi pozitiven preskus na nevtralizirajoča protitelesa. V ključni študiji pri bolnikih z mKRR so pozitiven odziv na preskusu ADA ugotovili z višjo ravno pri prejemnikih sheme placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4 %)] kot pri prejemnikih sheme ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5 %)]. Tudi pozitivni rezultati preskusa nevtralizirajočih protiteles v ključni študiji pri bolnikih z mKRR je bil višji pri prejemnikih sheme placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38 %)] kot pri prejemnikih sheme ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19 %)].

Pri bolnikih s pozitivnimi preskusi imunogenosti niso ugotovili vpliva na farmakokinetične značilnosti aflibercepta.

Ker so rezultati preskusov ADA pri prejemnikih placeba in zdravila ZALTRAP tako podobni, je dejanska incidenca imunogenosti z zdravilom ZALTRAP na podlagi teh preskusov verjetno precejšnja.

Podatki o imunogenosti so izredno odvisni od senzitivnosti in specifičnosti preskusa. Poleg tega lahko na opaženo incidenco pozitivnih protiteles v preskusu vpliva več dejavnikov, med drugim ravnanje z vzorcem, čas odvzema vzorca, sočasno uporabljana zdravila in osnovna bolezen. Primerjava incidence protiteles proti zdravilu ZALTRAP z incidenco protiteles proti drugim zdravilom je zato lahko zavajajoča.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi 5](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Informacij o varnosti aflibercepta, uporabljenega v odmerkih, večjih od 7 mg/kg vsaka 2 tedna ali 9 mg/kg vsake 3 tedne, ni. Najpogosteje opaženi neželeni učinki, ki so jih opazili med uporabo teh odmerkov, so bili podobni kot med uporabo terapevtskega odmerka.

Za preveliko odmerjanje zdravila ZALTRAP ni specifičnega antidota. Primere prevelikega odmerjanja je treba obravnavati z ustreznimi podpornimi ukrepi, zlasti kar zadeva spremljanje in zdravljenje hipertenzije in proteinurije. Bolnik mora ostati pod skrbnim zdravniškim nadzorom za kontrolo morebitnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XX44

Mehanizem delovanja

Žilna endotelijska rastna faktorja A in B (VEGF-A,-B VEGF) ter placentalni rastni faktor (PIGF) spadajo v družino angiogenih faktorjev VEGF, ki lahko delujejo kot močni mitogeni, kemotaktični in žilni permeabilnostni faktorji za endotelijske celice. VEGF-A deluje preko dveh receptorskih tirozin-kinaz, VEGFR-1 in VEGFR-2, ki sta prisotni na površini endotelijskih celic. PIGF in VEGF-B se vežeta le na VEGFR-1, ki je prisoten tudi na površini levkocitov. Prekomerna aktivacija teh receptorjev z VEGF-A lahko povzroči patološko neovaskularizacijo in prekomerno permeabilnost žil. PIGF je povezan tudi s patološko neovaskularizacijo in novačenjem vnetnih celic v tumorjih.

Aflibercept, v znanstveni literaturi znan tudi kot VEGF TRAP, je rekombinantna fuzijska beljakovina, sestavljena iz VEGF-vežočih delov zunajceličnih območij humanih receptorjev VEGF 1 in 2, vezanih na Fc-del človeškega IgG1. Aflibercept je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na ekspresijskem sistemu sesalcev K-1 iz jajčnikov kitajskega hrčka (CHO). Aflibercept je dimeren glikoprotein z beljakovinsko molekularno maso 97 kilodaltonov (kDa) in vsebuje glikozilate, ki pomenijo dodatnih 15 % celotne molekularne mase, tako da je skupna molekularna masa 115 kDa.

Aflibercept deluje kot topni slepilni receptor (*decoy receptor*), ki se veže na VEGF-A z večjo afiniteto kot njegovi nativni receptorji in sorodna liganda PlGF in VEGF-B. Ker aflibercept deluje kot ligand-past, prepreči vezavo endogenih ligandov na njihove sorodne receptorje in tako blokira signale, ki jih posredujejo receptorji.

Aflibercept blokira aktivacijo receptorjev VEGF in proliferacijo endotelijskih celic; tako zavre rast novih žil, ki oskrbujejo tumorje s kisikom in hranili.

Aflibercept se veže na človeški VEGF-A (ravnotežna konstanta disociacije K_D je 0,5 pM za VEGF-A₁₆₅ in 0,36 pM za VEGF-A₁₂₁), človeški PlGF (K_D je 39 pM za PlGF-2) in človeški VEGF-B (K_D je 1,92 pM) ter tvori stabilen, inerten kompleks brez zaznavne biološke aktivnosti.

Farmakodinamski učinki

Uporaba aflibercepta pri miših, ki so imele ksenotransplantate ali alotransplantate tumorjev, je zavrla rast različnih vrst raka.

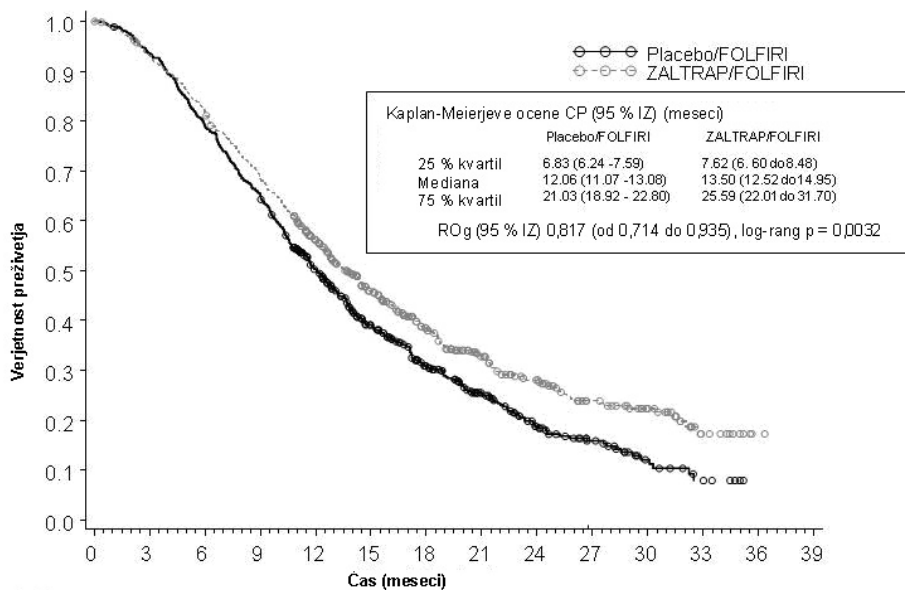
Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila ZALTRAP so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, predhodno zdravljenih s terapijo na podlagi oksaliplatin, s predhodno uporabo bevacizumaba ali brez nje. Skupaj 1226 bolnikov so v razmerju 1:1 randomizirali bodisi na prejemanje zdravila ZALTRAP (n = 612, 4 mg/kg v 1-urni intravenski infuziji 1. dan) bodisi placebo (n = 614), v kombinaciji s 5-fluouracilom in irinotekanom [FOLFIRI: irinotekan 180 mg/m² v 90-minutni intravenski infuziji ter folinska kislina (dl-racemat) 400 mg/m² v 2-urni intravenski infuziji hkrati 1. dan po Y-liniji, nato pa 5-FU 400 mg/m² v intravenskem bolusu, ki mu sledi 5-FU 2400 mg/m² v stalni intravenski infuziji v teku 46 ur]. Cikluse zdravljenja so v obeh terapevtskih krakih ponavljali na 2 tedna. Bolniki so bili zdravljeni do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje. Razvrstitev na zdravljenje je bila stratificirana glede na stanje zmogljivosti po ECOG (0 v primerjavi z 1 v primerjavi z 2) in glede na predhodno zdravljenje z bevacizumabom (da ali ne).

Demografske značilnosti (starost, rasa, stanje po ECOG in predhodno zdravljenje z bevacizumabom) so bile med terapevtskima krakoma dobro uravnotežene. Pri 1226 v študiji randomiziranih bolnikih je bila mediana starost 61 let, 58,6 % je bilo moških, 97,8 % jih je imelo izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG 0 ali 1 in 2,2 % jih je imelo izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG 2. Od 1226 randomiziranih bolnikov je predhodno kombinirano zdravljenje na podlagi oksaliplatin pri metastatskem/napredovalem raku dobivalo 89,4 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI in 90,2 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI. Približno 10 % bolnikov (10,4 % prejemnikov sheme placebo/FOLFIRI in 9,8 % prejemnikov sheme ZALTRAP/FOLFIRI) je predhodno prejemale adjuvantno kemoterapijo na osnovi oksaliplatin, bolezen pa jim je napredovala med adjuvantno kemoterapijo ali v 6 mesecih po njenem koncu. Sheme na osnovi oksaliplatin so v kombinaciji z bevacizumabom uporabili pri 373 bolnikih (30,4 %).

Celotne rezultate učinkovitosti sheme ZALTRAP/FOLFIRI v primerjavi s shemo placebo/FOLFIRI prikazuje slika 1 in preglednica 2.

Slika 1 - Celokupno preživetje (meseči) – Kaplan-Meierjevi krivulji po terapevtski skupini – populacija ZNZ



Število ogroženih						
Placebo	614	485	286	131	51	14
ZALTRAP	612	498	311	148	75	33
Verjetnost preživetja (%)						
Placebo		79.1	50.3	30.9	18.7	12.0
ZALTRAP		81.9	56.1	38.5	28.0	22.3

Preglednica 2 - Glavni opazovani dogodki učinkovitosti^a – populacija ZNZ

	Placebo/FOLFIRI (n = 614)	ZALTRAP/FOLFIRI (n = 612)
OS		
Število smrtnih dogodkov, n (%)	460 (74,9 %)	403 (65,8 %)
Mediano celokupno preživetje (95 % IZ) (meseči)	12,06 (11,07 do 13,08)	13,50 (12,52 do 14,95)
Stratificirano razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,817 (0,714 do 0,935)	
Vrednost p za stratificirani log-rang test	0,0032	
PFS^b		
Število dogodkov, n (%)	454 (73,9 %)	393 (64,2 %)
Mediano PFS (95 % IZ) (meseči)	4,67 (4,21 do 5,36)	6,90 (6,51 do 7,20)
Stratificirano razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,758 (0,661 do 0,869)	
Vrednost p za stratificirani log-rang test	0,00007	
Celokupni delež odziva (CR+PR) (95 % IZ) (%) ^c	11,1 (8,5 do 13,8)	19,8 (16,4 do 23,2)
Vrednost p za stratificirani Cochran-Mantel-Haenszelov test	0,0001	

^a Stratificiran glede na stanje zmogljivosti po ECOG (0 v primerjavi z 1 v primerjavi z 2) in predhodni bevacizumab (da v primerjavi z ne).

^b Preživetje brez napredovanja (na podlagi ocene tumorja, ki jo je opravil IRC): meja značilnosti je postavljena na 0,0001.

^c Celokupni delež objektivnega odziva po IRC

Opravljeni sta bili analizi celokupnega preživetja (OS – *overall survival*) in preživetja brez napredovanja (PFS – *progression free survival*) glede na stratifikacijske faktorje. S shemo ZALTRAP/FOLFIRI je bil pri bolnikih, predhodno zdravljenih z bevacizumabom, opisan številsko manjši učinek zdravljenja na celokupno preživetje kot pri bolnikih, ki predhodno niso prejeli bevacizumaba; heterogenosti v učinku zdravljenja niso ugotovili (test interakcije ni bil značilen). Rezultati glede na predhodno izpostavljenost bevacizumabu so povzeti v preglednici 3.

Preglednica 3 – Celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja glede na predhodno izpostavljenost bevacizumabu^a – Populacija ZNZ

	Placebo/FOLFIRI (n = 614)	ZALTRAP/FOLFIRI (n = 612)
OS		
Bolniki, predhodno zdravljeni z bevacizumabom (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Mediano celokupno preživetje (95 % IZ) (mesece)	11,7 (9,96 do 13,77)	12,5 (10,78 do 15,47)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,862 (0,676 do 1,100)	
Bolniki, ki predhodno niso bili zdravljeni z bevacizumabom (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Mediano celokupno preživetje (95 % IZ) (mesece)	12,4 (11,17 do 13,54)	13,9 (12,72 do 15,64)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,788 (0,671 do 0,925)	
PFS		
Bolniki, predhodno zdravljeni z bevacizumabom (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Mediano preživetje brez napredovanja (95 % IZ) (mesece)	3,9 (3,02 do 4,30)	6,7 (5,75 do 8,21)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,661 (0,512 do 0,852)	
Bolniki, ki predhodno niso bili zdravljeni z bevacizumabom (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Mediano preživetje brez napredovanja (95 % IZ) (mesece)	5,4 (4,53 do 5,68)	6,9 (6,37 do 7,20)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,797 (0,679 do 0,936)	

^a Določeno z IVRS

Opravljeni sta bili tudi analizi OS in PFS glede na stanje zmogljivosti po ECOG. Razmerje ogroženosti (95 % IZ) za celokupno preživetje je bilo 0,77 (0,64 do 0,93) za stanje zmogljivosti ECOG 0 in 0,87 (0,71 do 1,06) za stanje zmogljivosti ECOG 1. Razmerje ogroženosti (95 % IZ) za preživetje brez napredovanja je bilo 0,76 (0,63 do 0,91) za stanje zmogljivosti ECOG 0 in 0,75 (0,61 do 0,92) za stanje zmogljivosti ECOG 1.

Post hoc analize (izključujoč bolnike, ki so napredovali med adjuvantnim zdravljenjem ali v 6 mesecih po njem) za bolnike, predhodno zdravljene in nezdravljene z bevacizumabom, so povzete v preglednici 4.

Preglednica 4 – *Post hoc* analize (izključujoč adjuvantno zdravljene bolnike)^{a,b}

	Placebo/FOLFIRI (n = 550)	ZALTRAP/FOLFIRI (n = 552)
--	------------------------------	------------------------------

	Placebo/FOLFIRI (n = 550)	ZALTRAP/FOLFIRI (n = 552)
Bolniki, predhodno zdravljeni z bevacizumabom, izključujoč samo adjuvantno zdravljenje (n (%))	179 (32,5 %)	177 (32,1 %)
Mediano OS (95 % IZ) (mesece)	11,7 (9,66 do 13,27)	13,8 (11,01 do 15,87)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,812 (0,634 do 1,042)	
Mediano preživetje brez napredovanja (95 % IZ) (mesece)	3,9 (3,02 do 4,30)	6,7 (5,72 do 8,21)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,645 (0,498 do 0,835)	
Bolniki, ki predhodno niso bili zdravljeni z bevacizumabom, izključujoč samo adjuvantno zdravljenje (n (%))	371 (67,5 %)	375 (67,9 %)
Mediano celokupno preživetje (95 % IZ) (mesece)	12,4 (11,17 do 13,54)	13,7 (12,71 do 16,03)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,766 (0,645 do 0,908)	
Mediano preživetje brez napredovanja (95 % IZ) (mesece)	5,3 (4,50 do 5,55)	6,9 (6,24 do 7,20)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,777 (0,655 do 0,921)	

^a Določeno z IVRS

^b OS v populaciji ZNZ (izključujoč bolnike, ki so napredovali med adjuvantnim zdravljenjem ali v 6 mesecih po njem) je pokazalo razmerje ogroženosti (95 % IZ) 0,78 (od 0,68 do 0,90) [mediano celokupno preživetje (95 % IZ) s placebo/FOLFIRI 11,9 meseca (10,88 do 13,01) in z ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 meseca (12,68 do 15,44)]

Druge analize podskupin glede celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja glede na starost (< 65 let, ≥ 65 let), spol, prisotnost samo jetrnih metastaz, anamnezo predhodne hipertenzije in število prizadetih organov so pokazale terapevtski učinek v korist sheme ZALTRAP/FOLFIRI v primerjavi s shemo placebo/FOLFIRI.

V analizi podskupin glede celokupnega preživetja je bila korist, skladna s tisto za splošno populacijo, ugotovljena med prejemniki sheme ZALTRAP/FOLFIRI tako med bolniki, starimi < 65 let, kot med starimi ≥ 65 let.

V preskušanju VELOUR so izvedli eksplorativne analize bioloških označevalcev, vključno z analizami mutacijskega stanja RAS, pri 482 od 1226 bolnikov (n = 240 aflibercept, 242 placebo). Pri bolnikih, ki so imeli tumorje z divjim tipom RAS, je bilo razmerje ogroženosti (95 % IZ) za OS 0,7 (0,5-1,0); mediano celokupno preživetje z afliberceptom je bilo 16,0 mesecev in s placebom 11,7 meseca. Ustrezni podatki za bolnike, ki so imeli tumorje z mutantnim tipom RAS, so pokazali razmerje ogroženosti za celokupno preživetje 0,9 (0,7-1,2); mediano celokupno preživetje z afliberceptom je bilo 12,6 meseca in s placebom 11,2 meseca. Ti podatki so eksplorativni in statistični test za interakcijo ni bil značilen (pomanjkanje dokazov o heterogenosti terapevtskega učinka med podskupino z divjim tipom RAS in podskupino z mutantnim RAS).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za izvedbo študij z zdravilom ZALTRAP za vse skupine pediatrične populacije pri adenokarcinomu kolona in rektuma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Spodaj opisane farmakokinetične lastnosti v veliki meri izvirajo iz populacijske farmakokinetične analize podatkov 1507 bolnikov z različnimi vrstami napredovalih malignomov.

Absorpcija

V predkliničnih tumorskih modelih so biološko aktivni odmerki aflibercepta korelirali z odmerki, kakršni so potrebni za doseganje koncentracije prostega aflibercepta v obtoku, ki presega na VEGF vezani aflibercept. Koncentracija na VEGF vezanega aflibercepta v obtoku se povečuje z odmerkom aflibercepta, dokler ni vezana večina razpoložljivega VEGF. Nadaljnje povečevanje odmerka aflibercepta povzroči z odmerkom povezano povečanje koncentracije prostega aflibercepta v obtoku, a le majhno dodatno povečanje koncentracije na VEGF vezanega aflibercepta.

Pri bolnikih se zdravilo ZALTRAP uporablja v odmerku 4 mg/kg intravensko vsaka dva tedna; pri tem obstaja v obtoku presežek prostega aflibercepta v primerjavi z afliberceptom, vezanim na VEGF.

Med uporabo priporočene odmerne sheme 4 mg/kg vsaka dva tedna je bila koncentracija prostega aflibercept do drugega ciklusa zdravljenja blizu koncentraciji v stanju dinamičnega ravnovesja, praktično brez kopičenja (razmerje kopičenja 1,2 v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi s prvo uporabo).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve prostega aflibercepta v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 8 litrov.

Biotransformacija

Ker je aflibercept beljakovina, z njim niso izvedli študij presnove. Pričakovati je, da se aflibercept razgradi v majhne peptide in posamezne aminokisliline.

Izločanje

Prosti aflibercept se v prvi vrsti odstrani z vezavo na endogeni VEGF, s čimer nastane stabilen, neaktiven kompleks. Tako kot za druge velike beljakovine je mogoče pričakovati, da se tako prosti kot vezani aflibercept odstranita počasneje tudi z drugimi biološkimi mehanizmi, npr. s proteolitičnim katabolizmom.

Ob odmerkih, večjih od 2 mg/kg, je bil očistek prostega aflibercepta približno 1,0 l/dan in s terminalnim razpolovnim časom 6 dni.

Beljakovine z veliko molekulsko maso se ne odstranjujejo skozi ledvice, zato je mogoče pričakovati, da je izločanje aflibercepta skozi ledvice minimalno.

Linearnost/nelinearnost

Skladno z odstranjevanjem zdravila, ki poteka preko ciljnega mesta, ima prosti aflibercept hitrejši (nelinearen) očistek pri odmerkih pod 2 mg/kg, verjetno zaradi visoke afinitete za vezavo aflibercepta na endogeni VEGF. Linearni očistek, opažen v razponu odmerkov od 2 do 9 mg/kg, je verjetno posledica nesaturabilnih bioloških mehanizmov odstranjevanja, npr. katabolizma beljakovin.

Druge posebne skupine bolnikov

Starejši

Starost ni vplivala na farmakokinetiko prostega aflibercepta.

Rasa

Populacijska analiza ni pokazala vpliva rase.

Spol

Spol je bil najpomembnejša sospremenljivka za pojasnitev interindividualne variabilnosti očistka prostega aflibercepta in volumna porazdelitve: očistek je bil pri moških 15,5 % večji kot pri ženskah, volumen pa 20,6 % večji kot pri ženskah. Zaradi odmerjanja na podlagi telesne mase te razlike ne vplivajo na izpostavljenost in odmerka ni treba prilagoditi glede na spol.

Telesna masa

Telesna masa je vplivala na očistek in volumen porazdelitve prostega aflibercepta, tako da je bila pri bolnikih, ki so tehtali ≥ 100 kg, izpostavljenost afliberceptu 29 % večja.

Okvara jeter

Formalnih študij z zdravilom ZALTRAP pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Populacijska farmakokinetična analiza je zajela podatke 1507 bolnikov z različnimi vrstami napredovalih malignomov, ki so prejeli zdravilo ZALTRAP s kemoterapijo ali brez nje; med temi bolniki je zdravilo ZALTRAP prejelo 63 bolnikov z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin $> 1,0$ - do $1,5$ -kratna ZNM in kateri koli AST) in 5 bolnikov z zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin $> 1,5$ - do 3 -kratna ZNM in kateri koli AST). Pri teh bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter ni bilo učinka na očistek aflibercepta. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3 -kratna ZNM in kateri koli AST) ni.

Okvara ledvic

Formalnih študij z zdravilom ZALTRAP pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Populacijska farmakokinetična analiza je bila opravljena s podatki 1507 bolnikov z različnimi vrstami napredovalih malignomov, ki so prejeli zdravilo ZALTRAP s kemoterapijo ali brez nje. V tej populaciji je bilo 549 bolnikov z blago okvaro ledvic (CL_{CR} od 50 do 80 ml/min), 96 bolnikov z zmerno okvaro ledvic (CL_{CR} od 30 do 50 ml/min) in 5 bolnikov s hudo okvaro ledvic ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Ta populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih z zmerno in blago okvaro ledvic ob uporabi odmerka 4 mg/kg zdravila ZALTRAP ni odkrila klinično pomembnih razlik v očistku ali sistemski izpostavljenosti (AUC) prostemu afliberceptu v primerjavi s celotno preučevano populacijo. Glede bolnikov s hudo okvaro ledvic ni mogoče sklepati ničesar, ker je razpoložljivih podatkov zelo malo. Pri maloštevilnih bolnikih s hudo okvaro ledvic je bila izpostavljenost zdravilu podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Živalska toksikologija in farmakologija

Pri opicah cynomolgus je intravenska uporaba aflibercepta vsak teden ali vsaka dva tedna v obdobju do 6 mesecev povzročila spremembe v kosteh (vpliv na rastno ploščico ter na aksialno in apendikularno okostje), nosni votlini, ledvicah, jajčnikih in nadledvični žlezi. Večina z afliberceptom povezanih izsledkov so ugotovili pri najmanjšem testiranem odmerku, ki ustreza plazemski izpostavljenosti, blizu tisti pri bolnikih med uporabo terapevtskega odmerka. Večina učinkov, izzvanih z afliberceptom, je bila reverzibilna po 5-mesečnem obdobju brez zdravila; izjema so skeletni učinki in učinki v nosni votlini. Večina izsledkov velja za povezano s farmakološko aktivnostjo aflibercepta.

Uporaba aflibercepta je pri kuncih upočasnila celjenje ran. V modelih ekscizijske in incizijske kožne rane skozi celotno debelino je uporaba aflibercepta zmanjšala fibrozni odziv, neovaskularizacijo, epidermalno hiperplazijo/reepitelizacijo in natezno trdnost. Aflibercept je zvišal krvni tlak pri normotenzivnih glodalcih.

Kancerogenost in mutagenost

Študij za oceno kancerogenosti in mutagenosti aflibercepta niso izvedli.

Okvara plodnosti

Pri živalih niso izvedli specifičnih študij z afliberceptom za oceno vpliva na plodnost. Toda rezultati študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov kažejo, da aflibercept lahko okvari reproduktivno funkcijo in plodnost. Pri spolno zrelih opičjih samicah cynomolgus so ugotovili zavrtje delovanja jajčnikov in razvoja foliklov. Te živali so tudi izgubile normalne menstruacijske cikle. Pri spolno zrelih opičjih samcih cynomolgus so ugotovili zmanjšanje gibljivosti semenčic in večjo incidenco morfoloških nepravilnosti semenčic. Glede teh učinkov ni bilo nobene meje izpostavljenosti v razmerju do bolnikov. Ti učinki so bili povsem reverzibilni v 8 do 18 tednih po zadnji injekciji.

Reprodukcijska in razvojna toksikologija

Aflibercept se je izkazal za embriotoksičnega in teratogenega, če je bil pri brejih kunkah med obdobjem organogeneze (od 6. do 18. dne gestacije) vsak 3 dan uporabljen intravensko v odmerkih, ki so bili približno od 1- do 15-krat tolikšni, kot je odmerek za človeka 4 mg/kg vsaka 2 tedna. Med opaženimi učinki so bili zmanjšanje materine telesne mase, večje število resorpcij ploda ter večja incidenca zunanjih, visceralnih in skeletnih malformacij pri plodu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
natrijev klorid
natrijev citrat dihidrat
citronska kislina monohidrat
polisorbit 20
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidroksid in/ali klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti se tega zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili ali vehikli razen s tistimi, ki so navedeni v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po redčenju v infuzijski vrečki:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in 8 ur pri temperaturi do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj.

Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- 4 ml koncentrata v 5-ml viali iz prozornega borosilikatnega stekla (tipa I), zaprti s prirobljenim zamaškom s snemno zaporko in vstavljeno prevlečeno tesnilno ploščico. Pakiranje z 1 vialo ali 3 vialami.
- 8 ml koncentrata v 10-ml viali iz prozornega borosilikatnega stekla (tipa I), zaprti s prirobljenim zamaškom s snemno zaporko in vstavljeno prevlečeno tesnilno ploščico. Pakiranje z 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo ZALTRAP je sterilen in apirogen koncentrat brez konzervansov, zato mora raztopino za infundiranje pripraviti zdravstveni delavec, ki uporablja varne postopke ravnanja in aseptično tehniko.

Pri ravnanju z zdravilom ZALTRAP je potrebna previdnost; uporabiti je treba naprave za prestrazanje, osebno zaščitno opremo (npr. rokavice) in upoštevati je treba postopke priprave.

Priprava raztopine za infundiranje

- Vialo z zdravilom ZALTRAP morate pred uporabo pregledati. Koncentrat za raztopino mora biti bister in brez delcev.
- Glede na odmerek, ki ga potrebuje bolnik, izvlcite iz vialo potrebno količino koncentrata zdravila ZALTRAP. Za pripravo raztopine za infundiranje je lahko potrebna več kot ena viala.
- Zdravilo razredčite do potrebne količine za dajanje z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida ali 5 % raztopino glukoze za infundiranje. Koncentracija končne raztopine zdravila ZALTRAP za intravensko infundiranje mora biti v razponu od 0,6 mg/ml do 8 mg/ml aflibercepta.
- Uporabiti je treba infuzijske vrečke iz PVC, ki vsebuje DEHP, ali infuzijske vrečke iz poliolefina.
- Razredčeno raztopino je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Če opazite obarvanje ali delce, morate pripravljeno raztopino zavreči.
- Zdravilo ZALTRAP je viala za enkratno uporabo. Po prvem prebadanju v vialo ne posegajte več. Ves neporabljeni koncentrat je treba zavreči.

Dajanje raztopine za infundiranje

Razredčene raztopine zdravila ZALTRAP je treba dajati z infuzijskimi kompleti, v katere je vključen 0,2-mikronski polietersulfonski filter.

Kompleti za infundiranje naj bodo izdelani iz enega od naslednjih materialov:

- polivinilklorida (PVC), ki vsebuje bis(2-etilheksil)ftalat (DEHP)
- PVC, ki ne vsebuje DEHP, vsebuje pa trioktil-trimelitat (TOTM)
- polipropilena
- s polietilenom prevlečenega PVC
- poliuretana

Ne sme se uporabljati filtrov, izdelanih iz polivinilidenfluorida (PVDF) ali najlona.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/814/001

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 01 februar 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 21 september 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
aflibercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 4 ml viala vsebuje 100 mg aflibercepta (25mg/ml).
Ena 8 ml viala vsebuje 200 mg aflibercepta (25 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi saharozo, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, citronsko kislino monohidrat, polisorbit 20, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid in/ali klorovodikovo kislino in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

100 mg / 4 ml
1 viala
3 viala

200 mg / 8 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Enoodmerna viala

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo, samo po redčenju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do
Rok uporabnosti po redčenju: glejte navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ZALTRAP 25 mg/ml sterilni koncentrat
aflibercept
Samo za intravensko uporabo.

2. NAČIN UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg / 4 ml
200 mg / 8 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje aflibercept

Preden začnete dobivati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati, ali ga izročiti svojim prihodnjim zdravnikom.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ZALTRAP in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo ZALTRAP
3. Kako uporabljati zdravilo ZALTRAP
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ZALTRAP
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ZALTRAP in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo ZALTRAP in kako deluje

Zdravilo ZALTRAP vsebuje zdravilno učinkovino aflibercept, to je beljakovina, ki deluje tako, da ustavi rast novih žil v tumor. Rakavo tkivo za rast potrebuje hranilne snovi in kisik iz krvi. Z zavrtjem rasti žil zdravilo ZALTRAP pomaga ustaviti ali upočasniti rast tumorja.

Za kaj uporabljamo zdravilo ZALTRAP

Zdravilo ZALTRAP uporabljamo za zdravljenje napredovalega raka črevesa in danke (deli debelega črevesa) pri odraslih. Uporablja se skupaj z drugimi zdravili, ki jih imenujemo "kemoterapija"; med njimi so "5-fluorouracil", "folinska kislina" in "irinotekan".

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo ZALTRAP

Ne uporabljajte zdravila ZALTRAP

- če ste alergični na aflibercept ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- v oko, saj ga lahko hudo poškoduje.

Preberite tudi navodila za uporabo drugih zdravil ("kemoterapija"), ki so del vašega zdravljenja, da boste videli, ali so primerna za vas. Če ste negotovi, vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro ali obstajajo kakšni razlogi, zaradi katerih ne bi smeli dobivati teh zdravil.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro, preden dobite zdravilo ZALTRAP in med zdravljenjem:

- če imate težave s krvavitvami, če opazite krvavitve po zdravljenju (glejte poglavje 4), če občutite hudo utrujenost, šibkost ali omtico, ali če opazite spremenjeno barvo blata. Če je krvavitev huda, bo zdravnik prekinil vaše zdravljenje z zdravilom ZALTRAP. Zdravilo ZALTRAP namreč lahko poveča tveganje za krvavitve.

- če imate kakršne koli težave v ustih ali z zobmi, kot je bolezen zob, bolezen dlesni ali predvideno izdrtje zob in še posebej, če ste že bili zdravljeni z difosfonatom (uporablja se za zdravljenje ali preprečevanje bolezni kosti). Pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravilom ZALTRAP, so poročali o neželenem učinku, imenovanem osteonekroza čeljustnic (poškodba kosti v čeljusti). Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom ZALTRAP opravite zobozdravstveni pregled. V času zdravljenja z zdravilom ZALTRAP morate skrbeti za dobro ustno higieno (kar vključuje redno čiščenje zob) in redno hoditi na rutinske preglede k zobozdravniku. Če nosite protezo, se morate prepričati, da se vam dobro prilega. Če ste že prejeli ali prejimate intravenske difosfonate, se je treba zdravljenju zob ali zobozdravstvenemu posegu (npr. izdrtje zoba) izogibati. Obvestite svojega zdravnika o zdravljenju zob in povejte svojemu zobozdravniku, da se zdravite z zdravilom ZALTRAP. Zdravnika in zobozdravnika morate obvestiti med ali po zdravljenju z zdravilom ZALTRAP takoj, če pride do kakršnih koli težav v ustih oziroma z zobmi, na primer do majanja zoba, bolečin ali otekline, neceljenja ran ali vnetja, saj so to lahko znaki stanja, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnic.
- če imate bolezni, ki jih spremlja vnetje v prebavilih, na primer divertikulitis, želodčno razjedo ali kolitis– zdravilo ZALTRAP namreč lahko poveča tveganje za predrtje stene prebavil. Če se vam to zgodi, bo zdravnik prekinil vaše zdravljenje z zdravilom ZALTRAP.
- če ste imeli nenormalne povezave znotraj telesa med notranjimi organi in kožo ali drugimi tkivi (to imenujemo tudi "fistula"). Če se vam takšna povezava pojavi med zdravljenjem, bo zdravnik prekinil vaše zdravljenje z zdravilom ZALTRAP.
- če imate visok krvni tlak; zdravilo ZALTRAP namreč lahko zviša krvni tlak (glejte poglavje 4) zato vam bo zdravnik moral kontrolirati krvni tlak in vam lahko prilagodi zdravila, ki jih prejimate za krvni tlak, ali odmerek zdravila ZALTRAP. Pomembno je tudi, da svojemu zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri poveste, če imate kakšne druge težave s srcem, kajti visok krvni tlak lahko to poslabša.
- če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.
- če občutite kratko sapo (dispnejo) ob naporu ali ko se uležete, prekomerno utrujenost ali otekanje nog; to so lahko znaki srčnega popuščanja.
- če se vam pojavijo znaki krvnega strdka (glejte poglavje 4). Znaki krvnega strdka se lahko razlikujejo glede na to, kje se strdek pojavi (npr. v pljučih, nogi, srcu ali možganih), a med simptomi so lahko bolečina v prsih, kašelj, kratka sapa ali težko dihanje. Med drugimi znaki so lahko oteklost ene ali obeh nog, bolečina ali občutljivost ene ali obeh nog, obarvanje ali topla koža na prizadeti nogi ali vidne vene. Kaže se lahko tudi kot nenadna omrtvelost ali občutek šibkosti obraza, rok ali nog. Med drugimi znaki so občutek zmedenosti, težave z vidom, hojo, usklajenostjo (koordinacijo) gibov ali z ravnotežjem, težave pri izgovarjanju besed ali nejasen govor. Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, kajti morda bo moral zdraviti vaše simptome in končati zdravljenje z zdravilom ZALTRAP.
- če imate težave z ledvicami (beljakovine v urinu); zdravnik vam bo kontroliral delovanje ledvic in vam bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila ZALTRAP.
- če imate premajhno število belih krvnih celic; zdravilo ZALTRAP lahko zmanjša število belih krvnih celic zato vam bo zdravnik kontroliral število belih krvnih celic in vam bo morda predpisal dodatna zdravila za povečanje njihovega števila. Če imate majhno število belih krvnih celic, bo zdravnik morda moral odložiti vaše zdravljenje.
- če imate hudo ali dolgotrajno drisko, siljenje na bruhanje ali bruhanje – to lahko povzroči hudo izgubo telesnih tekočin (imenovano "dehidracija"). Zdravnik vas bo morda moral zdraviti z drugimi zdravili in/ali intravenskim dajanjem tekočine.

- če ste kdaj imeli kakšne alergije – med zdravljenjem z zdravilom ZALTRAP se lahko pojavijo resne alergijske reakcije (glejte poglavje 4). Zdravnik bo morda moral zdraviti alergijsko reakcijo ali prekiniti vaše zdravljenje z zdravilom ZALTRAP.
- če so vam izdrli zob, če ste v zadnjih 4 tednih imeli kakršen koli poseg, če imate predvideno kakšno operacijo, zobozdravstven ali zdravstven poseg, ali če imate po operaciji rano, ki se ni zacelila. Zdravnik bo pred operacijo in po njej začasno prekinil vaše zdravljenje.
- če ste imeli napade krčev (epileptične napade), ali če ste zmedeni ali imate motnje vida bo zdravnik morda prekinil vaše zdravljenje z zdravilom ZALTRAP.
- če ste stari 65 let ali več in se vam pojavi driska, omotica, šibkost, hujšanje ali huda izguba telesnih tekočin (to imenujemo "dehidracija"). Vaš zdravnik vas mora skrbno nadzirati.
- če je vaša raven vsakodnevnih dejavnosti omejena ali se med zdravljenjem poslabša. Vaš zdravnik vas mora skrbno nadzirati.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro, preden dobite zdravilo ZALTRAP in med zdravljenjem.

Med zdravljenjem bo vaš zdravnik izvajal številne preiskave, s katerimi bo kontroliral delovanje vašega telesa in delovanje zdravila. Med takšnimi preiskavami so lahko preiskave krvi in urina, rentgensko slikanje ali druge tehnike slikanj in/ali druge preiskave.

Zdravilo ZALTRAP se daje s kapalno (infuzijo) v eno od ven ("intravenska uporaba") za zdravljenje napredovalega raka debelega črevesa in danke. Zdravila ZALTRAP ne smete dobiti v oko za zdravljenje drugih bolezni, saj ga lahko hudo poškoduje.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni primerno za otroke ali mladostnike, stare manj kot 18 let, saj varnost in korist zdravljenja z zdravilom ZALTRAP pri otrocih in mladostnikih nista dokazani.

Druga zdravila in zdravilo ZALTRAP

Obvestite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To lahko velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, in za zeliščna zdravila.

Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravila ZALTRAP med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če skupaj s svojim zdravnikom presodite, da je korist za vas večja od možnega tveganja za vašega nerojenega otroka.

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo (za podrobnosti o kontracepciji pri moških in ženskah glejte spodnje poglavje "Kontracepcija").

To zdravilo namreč lahko škoduje nerojenemu otroku – prepreči lahko nastajanje novih žil.

Če dojite, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden dobite to zdravilo. Ne ve se namreč, ali to zdravilo prehaja v mleko.

Zdravilo ZALTRAP lahko neugodno vpliva na plodnost moških in žensk. Če nameravate zanositi oz. zaploditi otroka, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Kontracepcija

Moški in ženske, ki bi lahko zaplodili in imeli otroke, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo:

- med zdravljenjem z zdravilom ZALTRAP in
- vsaj še 6 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pojavijo se vam lahko neželeni učinki, ki prizadenejo vid, zbranost ali sposobnost reagiranja. Če se vam to zgodi, ne vozite in ne uporabljajte orodij oziroma strojev.

Zdravilo ZALTRAP vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 22 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) na vialo. To je enako 1,1% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo ZALTRAP

Zdravilo ZALTRAP vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, ki ima izkušnje s »kemoterapijo«. Zdravilo se uporablja v kapalni (infuziji), ki jo dobite v eno od ven (intravenska uporaba). Zdravila ZALTRAP se ne sme injicirati v oko, saj ga lahko hudo poškoduje.

Zdravilo je treba pred uporabo razredčiti. To navodilo obsega praktične informacije za ravnanje z zdravilom ZALTRAP in za njegovo dajanje, namenjene zdravnikom, medicinskim sestram in farmacevtom pri uporabi tega zdravila.

Koliko zdravila boste dobivali in kako pogosto

- Kapalna (infuzija) traja približno 1 uro.
- Po navadi boste dobili po eno infuzijo enkrat na 2 tedna.
- Priporočeni odmerek je 4 mg na kilogram telesne mase. Zdravnik bo presodil kateri odmerek je za vas najbolj primeren.
- Zdravnik bo presodil, kako pogosto boste dobivali zdravilo in ali potrebujete spremembo odmerka.

Zdravilo ZALTRAP boste dobivali skupaj z drugimi zdravili za kemoterapijo; med takšnimi so "5-fluorouracil", "folinska kislina" in "irinotekan". Vaš zdravnik vam bo določil ustrezne odmerke teh drugih zdravil za kemoterapijo.

Vaše zdravljenje se bo nadaljevalo, dokler zdravnik meni, da vam zdravilo koristi in dokler so neželeni učinki sprejemljivi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Spodaj naštetje neželene učinke so opazili med uporabo zdravila ZALTRAP skupaj s kemoterapijo.

Resni neželeni učinki

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- **Krvavitev: zelo pogosto** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb) – To vključuje krvavitev iz nosu, a lahko obsega tudi hudo krvavitev v črevesu oziroma drugih delih telesa, ki lahko povzroči smrt. Med znaki so lahko huda utrujenost, šibkost in/ali omotica ali spremenjena barva blata.
- **Bolečina v ustih, zobeh in/ali čeljusti, oteklost ali neceljenje ran v ustni votlini ali čeljusti, vnetje, odrevelenost ali občutek pritiska v čeljusti ali majanje zoba: občasno** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb) – ti simptomi so lahko znaki poškodbe kosti v čeljusti (osteonekroze). Če med zdravljenjem ali po zaključku zdravljenja z zdravilom ZALTRAP pride do navedenih simptomov, takoj obvestite svojega zdravnika in zobozdravnika.

- **Predrtje črevesa** (to imenujemo tudi "gastrointestinalna perforacija"): **občasno** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb) – Gre za luknjo v želodcu, požiralniku ali črevesu; to lahko povzroči smrt. Med znaki so lahko bolečine v trebuhu, slabost (bruhanje), zvišana telesna temperatura ali mrzlica.
- **Povezave znotraj telesa med notranjimi organi in kožo ali drugimi tkivi** (to imenujemo tudi "fistula"): **pogosto** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb) – Te nenormalne cevaste povezave lahko nastanejo na primer med črevesom in kožo. Včasih se vam lahko – odvisno od tega, kje se to zgodi – pojavi nenavaden izcedek na tistem mestu. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- **Visok krvni tlak** (imenujemo ga tudi "hipertenzija"): **zelo pogosto** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb) – Visok krvni tlak se lahko pojavi na novo ali se poslabša. Neobvladan visok krvni tlak lahko povzroči možgansko kap ali težave s srcem ali ledvicami. Zdravnik vam mora ves čas zdravljenja kontrolirati krvni tlak.
- **Srčno popuščanje; občasno** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb) – znaki lahko vključujejo kratko sapo, ko se uležete ali ob naporu, prekomerno utrujenost ali otekanje nog.
- **Zamašitev arterij s krvnim strdkom** (to imenujemo tudi "arterijski trombembolični dogodki"): **pogosto** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb) – To lahko povzroči možgansko kap ali srčni infarkt. Med znaki so lahko bolečina v prsih ali tiščanje v prsih, nenaden občutek omrtvičenosti ali šibkosti v obrazu, rokah ali nogah. Med drugimi znaki so zmedenost, težave z vidom, hojo, usklajenostjo (koordinacijo) gibov in ravnotežjem, težave z izgovarjanjem besed ali nejasen govor.
- **Zamašitev ven s krvnim strdkom** (to imenujemo tudi "venski trombembolični dogodki"): **pogosto** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb) – To lahko vključuje krvni strdek v pljučih ali nogah. Med znaki so lahko bolečine v prsih, kašelj, kratka sapa, težko dihanje ali izkašljevanje krvi. Med drugimi znaki so oteklost ene ali obeh nog, bolečine ali občutljivost v eni ali obeh nogah med stanjem ali hojo, topla koža na prizadeti nogi, pordelost kože na prizadeti nogi ali vidne vene.
- **Beljakovine v urinu** (to imenujemo tudi "proteinurija"): **zelo pogosto** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb) – To je zelo pogost izvid pri preiskavah. Povezano je lahko z oteklostjo stopal ali vsega telesa in je lahko v zvezi z boleznijo ledvic.
- **Majhno število belih krvnih celic** (to imenujemo tudi "nevtropenija"): **zelo pogosto** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb) – povzroči lahko resne okužbe. Zdravnik vam bo redno kontroliral kri in bo ves čas zdravljenja spremljal število belih krvnih celic. Predpiše vam lahko tudi zdravilo, imenovano "G-CSF", ki pomaga preprečiti zaplete, če se število belih krvnih celic preveč zmanjša. Med znaki okužbe so lahko zvišana telesna temperatura, mrzlica, kašelj, pekoč občutek pri uriniranju ali boleče mišice. Med zdravljenjem s tem zdravilom si morate pogosto izmeriti telesno temperaturo.
- **Driska in dehidracija: zelo pogosto** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb) driska in **pogosto** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb) dehidracija – Huda driska in slabost (bruhanje) lahko povzročita prekomerno izgubo telesnih tekočin (to imenujemo "dehidracija") in telesnih soli (elektrolitov). Med znaki je lahko omotica, zlasti pri vstajanju iz sedečega v stoječ položaj. Morda boste morali na zdravljenje v bolnišnico. Zdravnik vam lahko da zdravila za ustavitev ali zdravljenje driske in slabosti (bruhanja).
- **Alergijske reakcije: pogosto** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb) – Pojavijo se lahko v nekaj minutah po infundiranju zdravila. Med znaki alergijske reakcije so lahko izpuščaj ali srbenje, pordelost kože, omotica ali omedlevica, kratka sapa, tiščanje v prsih ali žrelu, ali oteklost obraza. Svojemu zdravniku ali medicinski sestri morate nemudoma povedati, če imate med infundiranjem zdravila ZALTRAP ali kmalu po njem katerega od teh znakov.

- **Rane, ki se celijo počasi ali se sploh ne celijo: občasno** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb) – rana se težko celi, težko ostane zaprta, ali pa se zaceljena rana znova odpre. Zdravnik bo prekinil vaše zdravljenje s tem zdravilom najmanj 4 tedne pred načrtovano operacijo; zdravila ne boste prejeli, dokler se vam rana povsem ne zaceli.
- **Neželen učinek, ki prizadene živčevje** (imenujemo ga tudi "sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije" ali, s tujo kratico, PRES): **občasno** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb) – Med znaki so lahko glavobol, spremembe vida, občutek zmedenosti ali napadi krčev, z visokim krvnim tlakom ali brez njega.

Če opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Med drugimi neželenimi učinki so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija)
- zmanjšanje števila določenih krvnih celic, ki sodelujejo pri strjevanju (trombocitopenija)
- zmanjšan apetit
- glavobol
- krvavitev iz nosu
- sprememba glasu npr. hripavost
- težko dihanje
- boleče razjede v ustih
- bolečine v trebuhu
- oteklost in omrtvičenost dlani in stopal, ki se pojavi pri kemoterapiji (to imenujemo "sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske")
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- hujšanje
- spremenjeno delovanje ledvic z zvišanjem kreatinina (kazalo delovanja ledvic)
- spremenjeno delovanje jeter z zvišanjem jetrnih encimov.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- okužba sečil
- vnetje v nosu in zgornjem delu žrela
- bolečine v ustih in žrelu
- izcedek iz nosu
- hemoroidi, krvavitev ali bolečine v zadnjiku
- vnetje v ustih
- zobobol
- spremembe barve kože.

Občasni (pojavi se lahko pri do 1 od 100 oseb)

- zvišanje beljakovin v urinu, zvišanje holesterola v krvi in otekanje zaradi prekomerne tekočine (edemi) (to imenujemo tudi "nefrotski sindrom")
- krvni strdki v zelo majhnih žilah (to imenujemo tudi "trombotična mikroangiopatija").

Neznani (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v

Priloga V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ZALTRAP

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in na nalepki viala poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 - 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Informacije o shranjevanju in času uporabe zdravila ZALTRAP po njegovem redčenju in ko je pripravljeno za uporabo najdete pod naslovom "Praktične informacije za zdravstveno osebje o pripravi in ravnanju z zdravilom ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje" na koncu tega navodila.

Zdravila ZALTRAP ne smete uporabiti, če v viali ali vrečki za infundiranje opazite delce ali spremenjeno barvo zdravila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ZALTRAP

- Zdravilna učinkovina je aflibercept. En mililiter koncentrata vsebuje 25 mg aflibercepta. Ena 4 ml viala koncentrata vsebuje 100 mg aflibercepta. Ena 8 ml viala koncentrata vsebuje 200 mg aflibercepta.
- Pomožne snovi so: saharoza, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, citronska kislina monohidrat, polisorbit 20, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid in/ali klorovodikova kislina in voda za injekcije.

Izgled zdravila ZALTRAP in vsebina pakiranja

Zdravilo ZALTRAP je koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat). Koncentrat je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

- 4 ml koncentrata v 5-ml enoodmerni viali iz prozornega borosilikatnega stekla (tipa I), zaprti s prirobljenim zamaškom s snemno zaporko in vstavljeno prevlečeno tesnilno ploščico. Pakiranje z 1 vialo ali 3 vialami.
- 8 ml koncentrata v 10-ml enoodmerni viali iz prozornega borosilikatnega stekla (tipa I), zaprti s prirobljenim zamaškom s snemno zaporko in vstavljeno prevlečeno tesnilno ploščico. Pakiranje z 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Izdelovalec

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

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drug vir informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

PRAKTIČNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENO OSEBJE O PRIPRAVI IN RAVNANJU Z ZDRAVILOM ZALTRAP 25 mg/ml KONCENTRAT ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE

Te informacije dopolnjujejo poglavji 3 in 5, namenjeni uporabniku. Pomembno je, da pred pripravo raztopine za infundiranje preberete celoten opis tega postopka.

Zdravilo ZALTRAP je sterilen in apirogen koncentrat brez konzervansov, zato mora raztopino za infundiranje pripraviti zdravstveni delavec, ki uporablja varne postopke ravnanja in aseptično tehniko. Pri ravnanju z zdravilom ZALTRAP je potrebna previdnost; uporabiti je treba naprave za prestrezanje, osebno zaščitno opremo (npr. rokavice) in upoštevati je treba postopke priprave.

Priprava raztopine za infundiranje

- Vialo z zdravilom ZALTRAP morate pred uporabo pregledati. Koncentrat za raztopino mora biti bister in brez delcev.
- Glede na odmerek, ki ga potrebuje bolnik, izvlecite iz vialo potrebno količino koncentrata zdravila ZALTRAP. Za pripravo raztopine za infundiranje je lahko potrebna več kot ena viala.
- Zdravilo razredčite do potrebne količine za dajanje z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida ali 5 % raztopino glukoze za infundiranje. Koncentracija končne raztopine zdravila ZALTRAP za intravensko infundiranje mora biti v razponu od 0,6 mg/ml do 8 mg/ml aflibercepta.
- Uporabiti je treba infuzijske vrečke iz PVC, ki vsebuje DEHP, ali infuzijske vrečke iz poliolefina.
- Razredčeno raztopino je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Če opazite obarvanje ali delce, morate pripravljeno raztopino zavreči.
- Zdravilo ZALTRAP je viala za enkratno uporabo. Po prvem prebadanju v vialo ne posegajte več. Ves neporabljeni koncentrat morate zavreči.

Rok uporabnosti po razredčenju v vrečki za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in 8 ur pri temperaturi do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj.

Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Način uporabe

Zdravilo ZALTRAP je namenjeno samo za intravensko infundiranje nad 1 uro. Zaradi hiperosmolalnosti (1000 mOsmol/kg) koncentrata zdravila ZALTRAP se nerazredčenega koncentrata zdravila ZALTRAP ne sme uporabljati intravensko s potiskom ali v bolusu. Zdravila ZALTRAP se ne sme uporabiti kot intravitrealne injekcije (glej poglavje 2 tega navodila).

Ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje je namenjena samo za enkratno uporabo (enkratni odmerek).

Razredčene raztopine zdravila ZALTRAP je treba dajati z infuzijskimi kompleti, ki vključujejo 0,2-mikronski polietersulfonski filter.

Kompleti za infundiranje naj bodo izdelani iz enega od naslednjih materialov:

- polivinilklorida (PVC), ki vsebuje bis(2-etilheksil)ftalat (DEHP)
- PVC, ki ne vsebuje DEHP, vsebuje pa trioktil-trimelitat (TOTM)

- polipropilena
- s polietilenom prevlečenega PVC
- poliuretana

Ne sme se uporabljati filtrov, izdelanih iz polivinilidenfluorida (PVDF) ali najlona.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.