

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy milliliter koncentrátum oldatos infúzióhoz 25 mg afliberceptet tartalmaz.

Egy 4 ml-es injekciós üveg 100 mg afliberceptet tartalmaz.

Egy 8 ml-es injekciós üveg 200 mg afliberceptet tartalmaz.

*Az afliberceptet rekombináns DNS technikával állítják elő kínai hörcsög ovarium (CHO) K 1 emlős expressziós rendszerben.

Ismert hatású segédanyag(ok):

0,484 mmol nátriumot tartalmaz 4 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 11,118 mg nátriumnak, és 0,967 mmol nátriumot tartalmaz 8 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 22,236 mg nátriumnak.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

A koncentrátum tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A ZALTRAP felnőttek oxaliplatint tartalmazó kezelési sémával szemben rezisztens, vagy amellettt progresszív metasztatikus colorectalis carcinomájában (MCRC) javallott irinotecan/5-fluorouracil/folin sav (FOLFIRI) kemoterápiával kombinálva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A ZALTRAP-ot a daganattelenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell alkalmazni.

Adagolás

A ZALTRAP javasolt adagja 4 mg/kg 1 órás intravénás infúzióban alkalmazva, melyet FOLFIRI séma követ. Ez egy kezelési ciklusnak felel meg.

Az alkalmazandó FOLFIRI séma: 180 mg/m² irinotecan 90 perces intravénás infúzióban, valamint 400 mg/m² folin sav (dl racem) 2 órás intravénás infúzióban, ugyanabban az időben Y-infúziós szerelékkel használva az első napon, melyet 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² intravénás bólus, majd ezt követően 2400 mg/m² 5-FU folyamatos intravénás infúzióban követ 46 órán át.

A kezelési ciklus 2 hetente ismétlődik.

A ZALTRAP-kezelést a betegség progressziójáig illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kell folytatni.

Adagmódosítás

A ZALTRAP-kezelést fel kell függeszteni a következők esetén (lásd 4.4 pont):

- Súlyos vérzés
- Gastrointestinalis (GI) perforáció
- Fistula képződés
- Vérnyomáscsökkentő kezeléssel nem megfelelően beállított hypertonia, vagy hypertenzív krízis illetve hypertensiv encephalopathia fennállása
- Szívelégtelenség és csökkent ejekciós frakció
- Artériás thromboemboliás események (ATE)
- 4-es fokozatú vénás thromboemboliás események (beleértve a tüdőembóliát is)
- Nephrosis szindróma vagy thrombotikus microangiopathia (TMA)
- Súlyos túlérzékenységi reakciók (beleértve a bronchospasmust, dyspnoet, angioedemát, és anaphylaxiát) (lásd 4.3 és 4.4 pont)
- Orvosi beavatkozást igénylő veszélyeztetett sebgyógyulás
- Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) (Reverzibilis Posterior Leucoencephalopathia Szindróma (RPLS) néven is ismert)

A ZALTRAP-kezelést elektív műtét előtt legalább 4 héttel átmenetileg fel kell függeszteni (lásd 4.4 pont).

ZALTRAP/FOLFIRI Késleltetett kezelés vagy adagmódosítás	
Neutropenia vagy thrombocytopenia (lásd 4.4 és 4.8 pont)	A ZALTRAP/FOLFIRI alkalmazását el kell halasztani addig, amíg a neutrofil sejtszám $\geq 1,5 \times 10^9/l$, vagy a trombocita szám $\geq 75 \times 10^9/l$ nem lesz.
Lázás neutropenia vagy neutropeniás szepszis	Az Irinotecan adagját 15-20%-kal csökkenteni kell a következő ciklusokban. Ismétlődés esetén, ezen túlmenően az 5-FU bolus és infúzió dózisének is csökkenteni kell 20%-kal a következő ciklusokban. Amennyiben az irinotecan és 5-FU adagjainak csökkentése után is megismétlődik, akkor megfontolandó a ZALTRAP adagjának csökkentése 2 mg/kg-ra. Granulocyt-kolónia stimuláló faktor (G-CSF) alkalmazása megfontolandó.
Enyhe vagy közepesen súlyos túlérzékenységi reakciók a ZALTRAP-pal szemben (beleértve a kipirulást, kiütést, csalánkiütést és viszketést) (lásd 4.4 pont)	Az infúziót a reakció megszűnéséig átmenetileg fel kell függeszteni. Kortikoszteroid és/vagy antihisztamin kezelést lehet alkalmazni, ha klinikailag indokolt. Kortikoszteroid és/vagy antihisztamin premedikáció megfontolható a következő ciklusokban.
Súlyos túlérzékenységi reakciók (beleértve a bronchospasmust, dyspnoet, angioedemát és az anaphylaxiát) (lásd 4.3 és 4.4 pont)	A ZALTRAP/FOLFIRI kezelést fel kell függeszteni és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni.
ZALTRAP Késleltetett kezelés vagy adagmódosítás	
Hypertonia (lásd 4.4 pont)	A ZALTRAP-kezelést a magas vérnyomás beállításáig átmenetileg fel kell függeszteni. Az optimális kezelés ellenére ismétlődő, orvosilag jelentős vagy súlyos hypertonia esetén a ZALTRAP-kezelést a vérnyomás beállításáig fel kell függeszteni és a következő kezelési ciklusokban az adagot 2 mg/kg-ra kell csökkenteni.

Proteinuria (lásd 4.4 pont)	A ZALTRAP-kezelést fel kell függeszteni, ha a proteinuria ≥ 2 gramm/24 óra és folytatandó, ha a proteinuria < 2 gramm/24 óra. Ismétlődés esetén a kezelést mindaddig fel kell függeszteni, amíg < 2 gramm/24 óra nem lesz, és ezután az adagot 2 mg/kg-ra kell csökkenteni.
FOLFIRI Adagmódosítás ZALTRAP-pal történő kombinációs kezelésben	
Súlyos stomatitis és palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma	Az 5-FU bolus injekció és az infúzió dózisát 20%-kal csökkenteni kell.
Súlyos hasmenés	Az Irinotecan adagját 15-20%-kal csökkenteni kell. Amennyiben a súlyos hasmenés ismételten előfordul egy következő ciklusban, az 5-FU bolus injekció és infúzió adagját is csökkenteni kell 20%-kal. Amennyiben a súlyos hasmenés mindkét adagcsökkentés mellett is fennáll a FOLFIRI kezelést abba kell hagyni. Hasmenés elleni gyógyszereket és folyadékpótlást lehet alkalmazni, ha szükséges.

Az irinotecannal, az 5-FU-lal vagy folin savval kapcsolatos további toxicitásra vonatkozóan olvassa el az aktuális, érvényben lévő Alkalmazási Előírásokat.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A pivotális MCRC (metastatikus colorectalis carcinoma) vizsgálatban a betegek 28,2%-a volt ≥ 65 éves és < 75 éves, és a betegek 5,4%-a ≥ 75 éves volt. Nincs szükség a Zaltrap adagjának módosítására idősekben.

Májkárosodás

Nem végeztek formális vizsgálatokat a ZALTRAP-pal májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A klinikai adatok arra utalnak, hogy enyhe és mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az aflibercept adagjának módosítása. Nincsenek adatok az aflibercept alkalmazásával kapcsolatban súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Vesekárosodás

Nem végeztek formális vizsgálatokat a ZALTRAP-pal vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A klinikai adatok arra utalnak, hogy enyhe és közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az aflibercept kezdő adagjának módosítása. Nagyon kevés adat van az aflibercept alkalmazásával kapcsolatban súlyos fokú vesekárosodásban, ezért ezeket a betegeket körültekintően kell ellátni.

Gyermekek és serdülők

A ZALTRAP-nak gyermekeknél metastatikus colorectális carcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

ZALTRAP-ot 1 órás intravénás infúzióban kell alkalmazni. A ZALTRAP koncentrátum hyperosmolalitása miatt (1000 mOsmol/kg), a hígítatlan ZALTRAP koncentrátumot tilos intravénás lökés, vagy bolus formájában beadni. A ZALTRAP nem alkalmazható intravitreális injekcióként (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Mindegyik injekciós üveg koncentrátum oldatos infúzióhoz kizárólag egyszer használatos (egyadagos).

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy beadása előtt

A készítmény alkalmazás előtti hígítására és az alkalmazáshoz szükséges infúziós szerelvényekre vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

Az aflibercepttel vagy a készítmény, 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szemészeti /intravitreális alkalmazás, a ZALTRAP hiperozmotikus tulajdonságai miatt (lásd 4.4 pont).

A FOLFIRI alkotóelemeivel (irinotecan, 5-FU, és folin sav) kapcsolatos ellenjavallatokat illetően, olvassa el az aktuális, vonatkozó Alkalmazási Előírást.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Haemorrhagia

A vérzések fokozott kockázatáról, közte súlyos és néha fatális kimenetelű vérzéses eseményekről is, beszámoltak aflibercepttel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont)

A betegeknél ellenőrizni kell a gastrointestinális (GI) vérzésre és más súlyos vérzésre utaló jeleket és tüneteket. Az aflibercept nem adható olyan betegeknél, akiknél súlyos vérzés áll fenn (lásd 4.2 pont).

Thrombocytopeniáról számoltak be a ZALTRAP/FOLFIRI kezelési sémával kezelt betegeknél. A teljes vérkép és a vérlemezkek ellenőrzése javasolt a kezelés kezdetekor, az egyes aflibercepttel történő kezelési ciklust megelőzően, és amikor klinikailag szükséges. A ZALTRAP/FOLFIRI kezelést késleltetni kell, amíg a vérlemezkeszám $\geq 75 \times 10^9/l$ nem lesz (lásd 4.2 pont).

Gastrointestinalis perforáció

GI perforációról, fatális GI perforációt is beleértve, számoltak be aflibercepttel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A betegeknél figyelni kell a GI perforáció jeleit és tüneteit. Az aflibercept kezelést fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél GI perforáció alakul ki (lásd 4.2 pont).

Fistula képződés

GI és nem GI területeket érintő fistula képződés fordult elő aflibercepttel kezelt betegekben (lásd 4.8 pont).

Az aflibercept kezelést fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél fistula alakul ki (lásd 4.2 pont).

Hypertonia

3-4 fokozatú hypertonia (beleértve a hypertóniát és egy essentialis hypertóniás esetet) fokozott kockázatát figyelték meg ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az előzetesen fennálló hypertóniát az aflibercept kezelés megkezdése előtt megfelelően be kell állítani. Amennyiben a hypertóniát nem lehet megfelelően beállítani az aflibercept kezelést nem szabad megkezdeni. Kéthetente javasolt a vérnyomás ellenőrzése, ideértve az egyes kezelések előtti, vagy ha klinikailag indokolt, az aflibercept kezelés alatti ellenőrzést. Aflibercept kezelés alatt fennálló hypertonia esetében a vérnyomást a megfelelő antihypertensív kezeléssel be kell állítani és rendszeresen ellenőrizni kell. Az optimális kezelés ellenére ismétlődő, orvosiilag jelentős vagy súlyos hypertonia esetén az aflibercept kezelést fel kell függeszteni a vérnyomás beállításáig, és az aflibercept adagját 2 mg/kg-ra kell csökkenteni a következő kezelési ciklusok során. Az aflibercept kezelést

véglegesen abba kell hagyni, amennyiben a magas vérnyomást a megfelelő antihypertensív kezeléssel vagy az aflibercept adagjának csökkentésével nem lehet megfelelően beállítani, vagy ha hypertensív krízis vagy hypertensív encephalopathia fordul elő (lásd 4.2 pont).

A hypertonia súlyosbíthatja a meglévő szív-, és érrendszeri betegségeket. Óvatosan kell eljárni a ZALTRAP-kezeléskor azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében klinikailag jelentős szív-, és érrendszeri betegség, mint például szívkoszorúér-betegség vagy pangásos szívelégtelenség szerepel. NYHA III-as vagy IV-es stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeket nem szabad ZALTRAP-pal kezelni.

Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelűtgátlók alkalmazása a hypertoniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aeurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. A ZALTRAP-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

Szívelégtelenség és csökkent ejekciós frakció

Szívelégtelenségről és csökkent ejekciós frakcióról számoltak be ZALTRAP-pal kezelt betegeknél. A balkamra működésének kiindulási és időszakos vizsgálati eredményét figyelembe kell venni, amikor a beteg ZALTRAP-ot kap. A betegeknél figyelni kell a szívelégtelenség vagy a csökkent ejekciós frakció okozta panaszokat és tüneteket. A ZALTRAP adását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél szívelégtelenség vagy csökkent ejekciós frakció alakul ki.

Thrombotikus és emboliás események

Artériás thromboemboliás események (ATE)

ATE-t (ideértve a transiens ischémia-attakot, cerebrovascularis történést, angina pectorist, intracardiális thrombust, myocardiális infarktust, artériás emboliát és ischémia colitist) figyeltek meg aflibercepttel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az aflibercept kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél ATE alakul ki (lásd 4.2 pont).

Vénás thromboemboliás események (VTE)

VTE-t közte mélyvénás trombózist (MVT) és pulmonalis emboliát (ritkán fatális) jelentettek aflibercepttel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A ZALTRAP-kezelést abba kell hagyni életet veszélyeztető (4-es súlyossági fokú) thromboemboliás eseményben (ideértve a pulmonalis emboliát) szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont). A 3-as súlyossági fokú MVT-ben szenvedő betegeket, ha klinikailag indokolt, antikoaguláns kezelésben kell részesíteni és az aflibercept kezelést folytatni kell. Abban az esetben, ha a megfelelő antikoaguláns kezelés ellenére az esemény megismétlődik, az aflibercept kezelést abba kell hagyni. A 3-as súlyossági fokú vagy annál enyhébb thromboemboliás eseményben szenvedő betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Proteinuria

Súlyos proteinuriát, nephrosis szindrómát és thrombotikus microangiopathiát (TMA) figyeltek meg aflibercepttel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Minden aflibercept kezelés előtt vizelet tesztsík elemzéssel és/vagy vizeletfehérje kreatinin arány (UPCR) meghatározással ellenőrizni kell a proteinuria kialakulását vagy súlyosbodását. 24 órás vizeletgyűjtést kell végezni azoknál a betegeknél, akiknél a vizelet tesztsík $\geq 2+$ fehérjét mutat, vagy a UPCR >1 , vagy a fehérje/kreatinin arány (PCR) > 100 mg/mmol.

Az aflibercept kezelést fel kell függeszteni, ha a proteinuria ≥ 2 gramm/24 óra és újra kell indítani, ha a proteinuria <2 gramm/24 óra. Ismétlődés esetén a kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a proteinuria <2 gramm/24 óra nem lesz, majd az adagot 2 mg/kg-ra kell csökkenteni. Az aflibercept

kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél nephrosis szindróma vagy TMA alakul ki (lásd 4.2 pont).

Neutropnia és neutropeniás szövődmények

A neutropeniás szövődmények (lázas neutropenia és neutropeniás fertőzések) fokozott gyakoriságát figyelték meg a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A kvalitatív vérképet is magába foglaló teljes vérkép (complete blood count=CBC) ellenőrzése javasolt a kezelés megkezdésekor és minden aflibercept kezelési ciklust megelőzően. A ZALTRAP/FOLFIRI kezelést késleltetni kell addig, amíg a neutrophil-szám $\geq 1,5 \times 10^9/l$ nem lesz (lásd 4.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél fokozott a neutropeniás szövődmények kockázata, megfontolandó G-CSF (granulocytá kolónia stimuláló faktor) terápiás alkalmazása a ≥ 3 súlyossági fokozatú neutropenia első előfordulásakor, valamint a másodlagos profilaxis.

Hasmenés és dehidráció

Súlyos hasmenés nagyobb gyakoriságát figyelték meg a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Szükség szerint a FOLFIRI séma adagmódosítását (lásd 4.2 pont), hasmenés elleni gyógyszereket és folyadékpótlást kell kezdeni.

Túlérzékenységi reakciók

MCRC-s betegek pivotális vizsgálatában súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek a ZALTRAP/FOLFIRI kezelési sémával kezelt betegeknek (lásd 4.8 pont).

Súlyos túlérzékenységi reakciók (beleértve a bronchospasmust, dypnoet, angioedemát és anaphylaxiát) esetén az aflibercept kezelést abba kell hagyni és a megfelelő orvosi beavatkozásokat kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

A ZALTRAP-pal összefüggő enyhe és közepesen erős túlérzékenységi reakciók esetén (beleértve kipirulás, bőrkiütés, csalánkiütés és viszketés) az afliberceptet ideiglenesen fel kell függeszteni, amíg a reakció meg nem szűnik. Amennyiben klinikailag indokolt, kortikoszteroid és/vagy antihistamin kezelést lehet kezdeni. Kortikoszteroid és/vagy antihistamin premedikáció megfontolandó a következő kezelési ciklusokban (lásd 4.2 pont). Óvatosan kell eljárni a már korábban túlérzékenységi reakciót mutató betegek ismételt kezelésekor, mivel néhány betegnél a kortikoszteroidot tartalmazó profilaxis ellenére a túlérzékenységi reakciók ismétlődését figyelték meg.

Veszélyeztetett sebgyógyulás

Az aflibercept állati modelleken megzavarta a sebgyógyulást (lásd 5.3 pont).

A sebgyógyulás lehetséges zavarairól (a seb szétválása, anastomosisos szivárgás) számoltak be aflibercept kezelés kapcsán (lásd 4.8 pont).

Elektív műtét előtt legalább 4 héttel fel kell függeszteni az aflibercept kezelést.

Nagy műtétet követően legalább 4 hétig, illetve a műtéti seb teljes gyógyulásáig nem javasolt az aflibercept kezelés elindítása. Kisebb műtéti beavatkozások esetén, úgy mint centrális vénás port behelyezés, biopsia, és foghúzás, az aflibercept kezelés megkezdhető/újraindítható, ha a műtéti seb teljesen meggyógyult. Azoknál a betegeknél, akiknél a veszélyeztetett sebgyógyulás orvosi beavatkozást igényel az aflibercept kezelést abba kell hagyni. (lásd 4.2 pont).

Állkapocs osteonecrosis

Állkapocs osteonecrosisról számoltak be Zaltrap-pal kezelt rákos betegeknél, akik közül többen korábban vagy egyidejűleg intravénás biszfoszfonát-kezelésben részesültek, mely az állkapocs

osteonecrosis fokozott kockázatával jár. Óvatosan kell eljárni a Zaltrap és az intravénás biszfoszfonátok egyidejű vagy egymást követő alkalmazása esetén.

Az invazív fogászati beavatkozások is azonosított rizikófaktorok számítnak. A Zaltrap-kezelés megkezdése előtt fontolóra kell venni egy fogorvosi vizsgálatot és a megfelelő megelőző fogászati beavatkozást. Azoknál a betegeknél, akik előzőleg intravénás biszfoszfonátot kaptak vagy kapnak, ha lehetséges, el kell kerülni az invazív fogászati beavatkozásokat (lásd 4.8 pont).

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

MCRC-ben szenvedő betegek pivotális fázis III vizsgálatában PRES-t nem jelentettek. Más vizsgálatokban PRES-t olyan betegeknél jelentettek, akiket aflibercept monoterápiával és más kemoterápiás szerekkel kombinálva kezeltek (lásd 4.8 pont).

A PRES megváltozott mentális státusszal, görcssel, hányingerrel, hányással, fejfájással és látászavarokkal jelentkezhet. A PRES diagnózisát az agy Mágneses Rezonancia Vizsgálatával (MRI) lehet megerősíteni.

Az aflibercept kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél PRES alakul ki (lásd 4.2 pont).

Idősek

A 65 éves vagy idősebb betegeknél nagyobb volt a hasmenés, szédülés, asthenia, súlyvesztés és dehidráció kockázata. Gondos ellenőrzés javasolt a hasmenés és dehidráció jeleinek és tüneteinek gyors felderítése és kezelése, és a lehetséges kockázat minimálisra csökkentése érdekében (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodás

Nagyon kevés adat áll rendelkezésre az aflibercepttel kezelt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegről. Nem szükséges az aflibercept adagjának módosítása (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont)

Teljesítmény státusz és kísérőbetegségek

Azon betegek esetében, akiknek az ECOG teljesítmény státusza ≥ 2 , vagy szignifikáns kísérőbetegségekben szenvednek, nagyobb lehet a rossz prognózis kockázata, így gondosan ellenőrizni kell őket a korai klinikai állapotromlás miatt.

Off-label intravitreális alkalmazás

A ZALTRAP egy hiperosmotikus oldat, melyet nem úgy formuláltak, hogy az intraoculáris környezet számára alkalmas legyen. A ZALTRAP-ot nem szabad intravitreális injekcióként alkalmazni (lásd 4.3 pont).

A ZALTRAP nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 22 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,1%-ának felnőtteknél.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Populációs farmakokinetikai elemzések és inter vizsgálatok adatainak összehasonlítása nem jelzett semmilyen farmakokinetikai interakciót az aflibercept és a FOLFIRI séma között.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nőknél

Fogamzóképes korú nőknek tanácsos a teherbeesést elkerülni a ZALTRAP-kezelés alatt, és tájékoztatni kell őket a potenciális magzatkárosító hatásról. A ZALTRAP-kezelést kapó fogamzóképes

nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó adag beadása után még 3 hónapig.

Terhesség

Az aflibercept terhes nők körében történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre adat.

Állatkísérletekben reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Mivel az angiogenezis kritikus a magzati fejlődés számára, az angiogenezis gátlása a ZALTRAP alkalmazását követően kedvezőtlen hatással lehet a terhességre. A ZALTRAP csak abban az esetben alkalmazható, ha a várható előny meghaladja a terhesség alatti lehetséges kockázatot. Ha a beteg ZALTRAP-kezelés alatt terhes lesz, tájékoztatni kell őt a potenciális magzatkárosító hatásról.

Szoptatás

Nem végeztek vizsgálatokat a ZALTRAP anyatejtermelésre, az anyatejben való jelenlétre vagy a szoptatott gyermekre kifejtett hatására vonatkozóan.

Nem ismert, hogy az aflibercept kiválasztódik-e az anyatejbe. Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Dönteni kell a szoptatás megszakítása, illetve a ZALTRAP-kezelés megszakítása/elvetése között, figyelembe véve a szoptatásnak a gyermekre, illetve a kezelésnek az anyára gyakorolt kedvező hatását.

Termékenység

Majmokon végzett vizsgálatok alapján az aflibercept kezelés valószínűleg veszélyezteti a férfi és női termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ZALTRAP nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Amennyiben a betegek a látásukat vagy a koncentráló képességüket vagy reakciókészségüket befolyásoló tüneteket észlelnek, azt kell tanácsolni, hogy ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Egy fázis III vizsgálatban 1216, korábban már metastaticus colorectális carcinoma miatt kezelt betegen értékelték a ZALTRAP biztonságosságát FOLFIRI-vel kombinációban. A betegek közül 611 beteget kéthetente (egy ciklus) ZALTRAP 4 mg/kg adaggal kezeltek, 605 beteg pedig placebo/FOLFIRI kezelést kapott. A betegek átlagosan 9 ZALTRAP/FOLFIRI cikluskezelést kaptak.

A leggyakoribb mellékhatások (mindegyik súlyossági fokozat, $\geq 20\%$ incidencia), melyeket legalább 2%-kal nagyobb gyakorisággal jelentettek a ZALTRAP/FOLFIRI kezeléskor, mint a placebo/FOLFIRI kezelési séma alkalmazásakor, csökkenő súlyosság szerint a következők voltak: leukopenia, diarrhoea, neutropenia, proteinuria, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz (AST), stomatitis, fáradtság, thrombocytopenia, emelkedett alanin-aminotranszferáz (ALT), hypertonia, súlycsökkenés, étvágycsökkenés, epistaxis, hasfájás, dysphonia, emelkedett szérum kreatinin és a fejfájás (lásd 1. táblázat).

A leggyakoribb 3-4-es súlyossági fokú reakciók ($\geq 5\%$ incidencia), amelyeket legalább 2%-kal nagyobb gyakorisággal jelentettek a ZALTRAP/FOLFIRI kezelési sémával, a placebo/FOLFIRI sémához képest, csökkenő súlyosság szerint a neutropenia, a diarrhoea, a hypertonia, a leukopenia, a stomatitis, a fáradtság, a proteinuria és az asthenia voltak (lásd 1. táblázat).

A kezelés tartós megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatások a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek $\geq 1\%$ -nál az érbetegségek (3,8%) beleértve a hypertóniát (2,3%), a fertőzések (3,4%), az

asthenia/fáradtság (1,6%, 2,1%), a diarrhoea (2,3%), a dehidráció (1%), a stomatitis (1,1%), a neutropenia (1,1%), a proteinuria (1,5%) és a pulmonalis embólia (1,1%) voltak.

Mellékhatások táblázatos összefoglalója

A ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegeknél jelentett mellékhatások és laboratóriumi eltérések a placebo/FOLFIRI sémához viszonyítva a MedDRA szervrendszer és gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra az 1. táblázatban. Az 1. táblázatban azok a mellékhatások kerültek meghatározásra, amelyek az MCRC vizsgálatban akár, mint kedvezőtlen klinikai reakció vagy laboratóriumi rendellenesség $\geq 2\%$ -kal nagyobb gyakorisággal (mindegyik fokozat) fordultak elő az aflibercept kezelési csoportban, mint a placebo kezelési csoportban, ideértve azokat a mellékhatásokat is, amelyek gyakorisága nem érte el a küszöbértéket, de azonosságot mutattak az anti-VEGF gyógyszeroszttályával és bármely aflibercepttel végzett vizsgálatban előfordultak. A mellékhatások súlyossági foka a NCI CTC 3.0 verzió szerint kerül meghatározásra (súlyossági fokozat [grade] $\geq 3 = G \geq 3$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságok minden súlyossági fokra vonatkoznak, és az alábbiak szerint kerülnek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat - Az MCRC vizsgálatban jelentett mellékhatások és laboratóriumi eltérések a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegeknél

MedDRA szervrendszeri kategória Gyakorisági kategóriák	Mellékhatások	
	Mindegyik súlyossági fokozat	≥ 3 súlyossági fokozat
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
Nagyon gyakori	Fertőzés (1)	Fertőzés (1)
Gyakori	Neutropéniás fertőzés/szepszis (1) Húgyúti fertőzés Nasopharyngitis	Neutropéniás fertőzés/szepszis (1)
Nem gyakori		Húgyúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Leukopenia (2) Neutropenia (1),(2) Thrombocytopenia (2)	Leukopenia (2) Neutropenia (2)
Gyakori	Lázás neutropenia	Lázás neutropenia Thrombocytopenia (2)
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
Gyakori	Túlérzékenység (1)	
Nem gyakori		Túlérzékenység (1)
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Étvágycsökkenés Súlyvesztés	
Gyakori	Dehidráció (1)	Dehidráció (1) Étvágycsökkenés Súlyvesztés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		
Nem gyakori	Szívelégtelenség	

MedDRA szervrendszeri kategória Gyakorisági kategóriák	Mellékhatások	
	Mindegyik súlyossági fokozat	≥ 3 súlyossági fokozat
Ritka	Csökkent ejekciós frakció	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Fejfájás	
Gyakori		Fejfájás
Nem gyakori	PRES (1),(4)	PRES (1),(4)
Érbetegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Hypertonia (1) Haemorrhagia (1)	Hypertonia
Gyakori	Artériás thromboembolia (1) Vénás thromboembolia (1)	Artériás thromboembolia (1) Vénás thromboembolia (1) Haemorrhagia (1)
Nem ismert	Aneurysma és arteria-dissectio	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Dyspnoe Epistaxis Dysphonia	
Gyakori	Oropharyngeális fájdalom Orrfolyás	
Nem gyakori		Dyspnoe Epistaxis Dysphonia Oropharyngeális fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Hasmenés (1) Stomatitis Hasi fájdalom A has felső részén jelentkező fájdalom	Hasmenés (1) Stomatitis
Gyakori	Rectális haemorrhagia Fistula (1) Stomatitis aphthosa Aranyerek Végbélfájdalom Fogfájás	Hasi fájdalom A has felső részén jelentkező fájdalom
Nem gyakori	GI perforáció (1)	GI perforáció (1) Rectális haemorrhagia Fistula (1) Stomatitis aphthosa Végbélfájdalom
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		

MedDRA szervrendszeri kategória Gyakorisági kategóriák	Mellékhatások	
	Mindegyik súlyossági fokozat	≥ 3 súlyossági fokozat
Nagyon gyakori	Emelkedett AST (2) Emelkedett ALT (2)	
Gyakori		Emelkedett AST (2) Emelkedett ALT (2)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	Palmo-plantáris erythrodysesthesia szindróma	
Gyakori	Bőr hiperpigmentáció	Palmo-plantáris erythrodysesthesia szindróma
Nem gyakori	Veszélyeztetett sebgyógyulás (1)	Veszélyeztetett sebgyógyulás (1)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Nem gyakori	Állkapocs necrosis	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Proteinuria (1),(3) Emelkedett szérum kreatinin	
Gyakori		Proteinuria (1),(3)
Nem gyakori	Nephrosis szindróma (1) Thrombotikus microangiopathia (1)	Nephrosis szindróma (1) Thrombotikus microangiopathia (1)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Nagyon gyakori	Astheniás állapot	Astheniás állapot
Megjegyzés: A mellékhatásokat a MedDRA 13.1 verziója szerint jelentették és súlyosságukat az NCI CTC 3.0-as verziója szerint határozták meg. (1) Lásd "Kiválasztott mellékhatások leírása" ebben a részben (2) A laboratóriumi értékek alapján (a százalékokat a laboratóriumi lelettel rendelkező betegeknél határozták meg) (3) A klinikai és laboratóriumi adatok összeállítása (4) Az MCRC vizsgálatban nem jelentették; más vizsgálatokban azonban beszámoltak PRES-ről aflibercept monoterápiában vagy nem FOLFIRI-vel, hanem egyéb kemoterápiával kombinált kezelésben részesülő betegeknél.		

A pivotális MCRC vizsgálatban, anaemia, hányinger, hányás, székrekedés, hajhullás, emelkedett alkalikus phosphatase érték, és hyperbilirubinaemia fordult elő a betegek ≥ 20%-ánál. Ezek hasonlóak voltak a csoportok között, és a csoportok közötti különbségek nem haladták meg a ≥2% incidenciát a ZALTRAP/FOLFIRI kezelési séma esetén.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Haemorrhagia

A ZALTRAP-pal kezelt betegeknél nagyobb a haemorrhagia kockázata, beleértve a súlyos és néha fatális haemorrhagiás eseményeket. MCRC-ben szenvedő betegek pivotális vizsgálatában a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 37,8%-ánál jelentettek vérzéses/haemorrhagiás eseményeket (mindegyik súlyossági fokozat) a placebo/FOLFIRI sémával kezelt 19,0%-ához képest. A leggyakoribb jelentett vérzésforma a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 27,7%-ánál előforduló enyhe (1-2 fokozatú) epistaxis volt. 3-4 fokozatú haemorrhagiát beleértve a GI vérzést, haematuriát, és beavatkozást követő vérzést a ZALTRAP/FOLFIRI kezelésben részesülő betegek

2,9%-ánál jelentettek, a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 1,7% -ához képest. Más klinikai vizsgálatokban súlyos intracraniális haemorrhagia és pulmonalis haemorrhagia/haemoptysis, beleértve fatális eseményeket is, előfordult a ZALTRAP-pal kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Gastrointestinális perforáció

GI perforációt, fatális GI perforációt is beleértve, jelentettek ZALTRAP-pal kezelt betegeknél. MCRC-ben szenvedő betegek pivotális vizsgálatában a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt 611 betegből 3-nál (0,5%) jelentettek GI perforációt (mindegyik súlyossági fokozat) a placebo/FOLFIRI sémával kezelt 605 betegből pedig 3 betegnél (0,5%). 3-4 fokozatú GI perforáció fordult elő, mind a 3 (0,5%) ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegnél, és 2 (0,3%) placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegnél. A három fázis III, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban (colorectális, hasnyálmirigy, és tüdő carcinómás betegpopuláció), a GI perforáció incidenciája (mindegyik súlyossági fokozat) 0,8% volt a ZALTRAP-pal kezelt betegeknél és 0,3% a placeboval kezelt betegeknél. 3-4 súlyossági fokozatú GI perforáció a ZALTRAP-pal kezelt betegek 0,8%-ánál és a placeboval kezelt betegek 0,2%-ánál fordult elő (lásd 4.4 pont).

Fistula képződés

GI és nem GI területeket érintő fistula képződés előfordult ZALTRAP-pal kezelt betegeknél. MCRC-ben szenvedő betegek pivotális vizsgálatában a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt 611 betegből 9 betegnél (1,5%) jelentettek fistulákat (anális, enterovesiculáris, enterocután, colovaginális, bélrendszeri) a placebo/FOLFIRI sémával kezelt 605 betegből pedig 3 betegnél (0,5%). 3-as súlyossági fokú GI fistula képződés 2 (0,3%) ZALTRAP-pal kezelt betegnél és 1 (0,2%) placeboval kezelt betegnél fordult elő. A három, fázis III, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban (colorectális, hasnyálmirigy és tüdő carcinómás betegpopuláció), a fistula (mindegyik súlyossági fokozat) előfordulási gyakorisága 1,1% volt a ZALTRAP, és 0,2% volt a placebo csoportban. 3-4-es súlyossági fokú fistula a ZALTRAP-pal kezelt betegek 0,2%-ánál fordult elő a placeboval kezelt betegek 0,1%-ához képest (lásd 4.4 pont).

Hypertonia

MCRC-ben szenvedő betegek pivotális vizsgálatában hypertóniát (mindegyik súlyossági fokozat) a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 41,2%-ánál és a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 10,7%-ánál jelentettek. A 3-4-es súlyossági fokú hypertonia (beleértve a hypertóniát és egy essentiális hypertóniás esetet) fokozott kockázatát észlelték a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegeknél. 3-as súlyossági fokú hypertóniáról (a meglévő vérnyomáscsökkentő kezelés módosítása vagy egynél több gyógyszerrel történő kezelés szükségessé válása) a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 1,5%-ánál és a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 19,1% -ánál számoltak be. 4-es súlyossági fokú hypertóniát (hypertensív krízis) 1 (0,2%) ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegnél jelentettek. Azok között a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek között, akiknél 3-4-es súlyossági fokú hypertonia alakult ki, 54%-nál a hypertonia az első két kezelési ciklusban jelentkezett (lásd 4.4 pont).

Thrombotikus és emboliás események

Artériás thromboemboliás események (ATE)

MCRC-ben szenvedő betegek pivotális vizsgálatában ATE-t (beleértve a tranziens ischémiás attackot, cerebrovasculáris katasztrófát, angina pectorist, intracardiális thrombust, myocardialis infarktust, artériás embóliát és ischémiás colitist) a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 2,6%-ánál és a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 1,5%-ánál jelentettek. 3-4-es súlyossági fokú esemény 11 (1,8%) ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegnél és 3 (0,5%) placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegnél fordult elő. A három, fázis III, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban (colorectális, hasnyálmirigy és tüdő carcinómás betegpopuláció) az ATE (mindegyik súlyossági fokozat) előfordulási gyakorisága 2,3% volt a ZALTRAP-pal kezelt betegeknél, míg a placeboval kezelt betegeknél 1,7%. 3-4-es súlyossági fokú ATE a ZALTRAP-pal kezelt betegek 0,2%-ánál fordult elő a placeboval kezelt betegek 0,1%-ához képest (lásd 4.4 pont).

Vénás thromboemboliás események (VTE)

VTE közé tartozik a mélyvénás trombózis és a pulmonalis embólia. MCRC-ben szenvedő betegek pivotális vizsgálatában VTE-t (mindegyik súlyossági fokozat) a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 9,3%-ánál, és a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 7,3%-ánál jelentettek. 3-4-es súlyossági fokú VTE a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 7,9%-ánál és a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 6,3%-ánál fordult elő. Pulmonalis embólia a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 4,6%-ánál és a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 3,5%-ánál fordult elő. A három fázis III, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban (colorectális, hasnyálmirigy, és tüdő carcinomás betegpopuláció) a VTE (mindegyik súlyossági fokozat) incidenciája 7,1% volt a ZALTRAP-pal kezelt betegeknél és 7,1% a placeboval kezelt betegeknél.

Proteinuria

Proteinuriát (klinikai és laboratóriumi adatokból összeállítva) az MCRC-ben szenvedő betegek pivotális vizsgálatában a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 62,2%-ánál jelentettek a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 40,7%-ához képest. 3-4-es súlyossági fokú proteinura a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 7,9%-ánál fordult elő, a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 1,2%-ához képest. Nephrosis szindróma 2 (0,5%) ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegnél fordult elő, míg a placebo/FOLFIRI sémával történt kezelés esetén egy sem. Egy ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegnél, akinek proteinuriája és hypertóniája volt, thrombotikus mikroangiopáthiát (TMA) diagnosztizáltak. A három, fázis III, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban (colorectális, hasnyálmirigy és tüdő carcinomás betegpopuláció) a nephrosis szindróma 0,5%-os gyakorisággal fordult elő a ZALTRAP-pal kezelt betegeknél, míg a placeboval kezelt betegeknél 0,1% volt a gyakoriság (lásd 4.4 pont).

Neutropenia és neutropeniás komplikációk

Az MCRC-ben szenvedő betegek pivotális vizsgálatában a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 67,8%-ánál jelentettek neutropeniát (mindegyik súlyossági fokozat) a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 56,3%-ához képest. 3-4-es súlyossági fokú neutropeniát a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 36,7%-ánál figyeltek meg, a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 29,5%-ához képest.

A leggyakoribb 3-4-es súlyossági fokú neutropeniás szövődmény a lázas neutropenia, a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 4,3%-ánál, míg a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 1,7%-ánál fordult elő. A 3-4-es súlyossági fokú neutropeniás fertőzés/szepszis a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 1,5%-ánál fordult elő a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 1,2%-ához képest (lásd 4.4 pont).

Infekciók

A fertőzések, beleértve a húgyúti fertőzéseket, a nasopharyngitist, a felső légúti fertőzéseket, a pneumóniát, a kanül fertőzést és a fogfertőzést nagyobb gyakorisággal fordultak elő a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegeknél (46,2%, mindegyik súlyossági fokozat; 12,3%, 3-4 súlyossági fok), mint a placebo/FOLFIRI kezelést kapó betegeknél (32,7%, mindegyik súlyossági fokozat; 6,9%, 3-4 súlyossági fok).

Diarrhoea és dehidráció

Hasmenést (mindegyik súlyossági fok) az MCRC-ben szenvedő betegek pivotális vizsgálatában a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 69,2%-nál figyeltek meg a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 56,5%-hoz képest. Dehidráció (mindegyik súlyossági fokozat) a ZALTRAP/FOLFIRI-vel kezelt betegek 9,0%-ánál és a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 3,0%-ánál fordult elő. 3-4-es súlyossági fokú hasmenést a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 19,3%-ánál jelentettek a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 7,8%-ához képest. 3-4 súlyossági fokú dehidrációt a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 4,3%-ánál jelentettek, a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 1,3%-ához képest (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakciók

Súlyos túlérzékenységi reakciókat az MCRC-ben szenvedő betegek pivotális vizsgálatában a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 0,3%-ánál és a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegek 0,5%-ánál jelentettek (lásd 4.4 pont).

Veszélyeztetett sebgyógyulás

A ZALTRAP-kezeléshez a sebgyógyulás zavara társulhat. Az MCRC-ben végzett pivotális vizsgálatban 3 (0,5%) ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegnél és 5 (0,8%) placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegnél jelentettek veszélyeztetett sebgyógyulást. 3-as fokú veszélyeztetett sebgyógyulást 2 (0,3%) ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegnél jelentettek, míg a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegnél egyet sem. A három, III. fázisú, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (colorectális, hasnyálmirigy és tüdő carcinomás betegpopuláció) a zavart sebgyógyulás (mindegyik súlyossági fokozat) előfordulási gyakorisága 0,5% volt a ZALTRAP-pal kezelt betegnél a placeboval kezelt betegek 0,4%-ához képest. 3-4-es súlyossági fokú zavart sebgyógyulás a ZALTRAP-pal kezelt betegek 0,2%-ánál fordult elő, míg a placeboval kezelt betegek között egyenél sem (lásd 4.4 pont).

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Az MCRC-ben szenvedő betegek pivotális fázis III vizsgálatában nem számoltak be PRES szindrómáról.

Más vizsgálatokban azonban beszámoltak PRES-ről ZALTRAP monoterápiában (0,5%) és egyéb kombinációs kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont).

További, $\geq 5\%$ különbséggel (mindegyik súlyossági fokozat) jelentett mellékhatások és laboratóriumi eltérések a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegeknél a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegekhez viszonyítva

A következő mellékhatásokat és laboratóriumi eltéréseket jelentették $\geq 5\%$ különbséggel (mindegyik súlyossági fokozat) a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegeknél a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegekhez viszonyítva (csökkenő gyakoriság szerint): leukopenia (78,3% vs. 72,4% mindegyik súlyossági fok; 15,6% vs. 12,2% 3-4-es súlyossági fok), emelkedett AST (57,5% vs. 50,2% mindegyik súlyossági fok; 3,1% vs. 1,7% 3-4-es súlyossági fok), stomatitis (50,1% vs. 32,9% mindegyik súlyossági fok; 12,8% vs. 4,6% 3-4-es súlyossági fok), fáradtság (47,8% vs. 39,0% mindegyik súlyossági fok; 12,6% vs. 7,8% 3-4-es súlyossági fok), thrombocytopenia (47,4% vs. 33,8% mindegyik súlyossági fok; 3,3% vs. 1,7% 3-4-es súlyossági fok), emelkedett ALT (47,3% vs. 37,1% mindegyik súlyossági fok; 2,7% vs. 2,2% 3-4-es súlyossági fok), csökkent étvágy (31,9% vs. 23,8% mindegyik súlyossági fok; 3,4% vs. 1,8% 3-4-es súlyossági fok), súlycsökkenés (31,9% vs. 14,4% mindegyik súlyossági fok; 2,6% vs. 0,8% 3-4-es súlyossági fok), dysphonia (25,4% vs. 3,3% mindegyik súlyossági fok; 0,5% vs. 0 3-4-es súlyossági fok), fejfájás (22,3% vs. 8,8% mindegyik súlyossági fok; 1,6% vs. 0,3% 3-4-es súlyossági fok), asthenia (18,3% vs. 13,2% mindegyik súlyossági fok; 5,1% vs. 3,0% 3-4-es súlyossági fok), palmo-plantáris erythrodysesthesia szindróma (11,0% vs. 4,3% mindegyik súlyossági fok; 2,8% vs. 0,5% 3-4-es súlyossági fok), és a bőr hiperpigmentációja (8,2% vs. 2,8% mindegyik súlyossági fok; 0 vs. 0, 3-4-es súlyossági fok).

Gyermekek és serdülők (lásd 4.2 pont)

A biztonságosságot gyermekeknél nem igazolták.

Egyéb különleges betegcsoportok

Időskor

Az MCRC-ben szenvedő betegek pivotális vizsgálatában a 611 ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegből 172 (28,2%) volt ≥ 65 és < 75 éves, és 33 (5,4%) volt ≥ 75 éves. Az időseknél (≥ 65 év) valószínűbb a mellékhatások kialakulása. A hasmenés, szédülés, asthenia, súlycsökkenés és dehidráció gyakorisága $\geq 5\%$ -kal magasabb volt az idős betegeknél, mint a fiatal betegeknél. Az időseket szoros megfigyelés alatt kell tartani a hasmenés és a lehetséges dehidráció kialakulása miatt (lásd 4.4 pont).

Veseelégtelenség

A három, fázis III placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban a ZALTRAP-kezelésben részesülő, a kezelés kezdetekor enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (N = 352) észlelt mellékhatások a

vesekárosodásban nem szenvedő betegekéhez hasonlóak voltak. Korlátozott számú (N = 49), a kezelés kezdetekor közepes fokú/súlyos vesekárosodásban szenvedő beteget kezeltek ZALTRAP-pal. Ezeknél a betegeknél a nem renális események általában véve hasonlóak voltak a vesekárosodásban szenvedők és a vesekárosodásban nem szenvedők között, a >10%-kal nagyobb gyakorisággal megfigyelt dehidráció (mindegyik súlyossági fok) kivételével (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, fennáll az immunogenitás lehetősége a ZALTRAP esetében is.

Összességében az összes klinikai onkológiai vizsgálatban az alacsony titerű gyógyszer-ellenes antitest (ADA) válaszok (a kezelés megkezdését követően) hasonló gyakoriságát figyelték meg az ADA tesztben mind a placebóval kezelt, mind a ZALTRAP-pal kezelt betegeknél (3,3% illetve 3,8%). Magas titerű gyógyszer-ellenes antitest válasz az aflibercepttel szemben nem volt kimutatható egy betegnél sem. Tizenhét (17) ZALTRAP-pal kezelt beteg (1,6 %) és kettő (2) placebóval kezelt beteg (0,2%) az antitest neutralizációs tesztekben is pozitív volt. Az MCRC-ben szenvedő betegek pivotális vizsgálatában pozitív válaszokat az ADA-tesztben magasabb szinteknél figyelték meg a placebo/FOLFIRI sémával kezelt betegeknél [18/526 (3,4%)], mint a ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegeknél [8/521 (1,5%)]. Az MCRC pivotális vizsgálatban a pozitív eredmények száma az antitest neutralizációs tesztekben magasabb volt a placebo/FOLFIRI kezelésben részesülőknél [2/526 (0,38%)], mint a ZALTRAP/FOLFIRI kezelésben részesülőknél [1/521 (0,19%)]. Nem figyelték meg az aflibercept farmakokinetikai profiljára gyakorolt hatást azoknál a betegeknél, akiknek pozitív volt az immunogenitás tesztjük.

Tekintettel az ADA tesztek hasonló eredményeire a placebóval vagy ZALTRAP-pal kezelt betegeknél a ZALTRAP immunogenitásnak ezeken a vizsgálatokon alapuló tényleges gyakorisága valószínűleg túlbecsült.

Az immunogenitási adatok nagymértékben függenek a teszt érzékenységétől és specifikusságától. Ezen kívül, az adott módszerrel kimutatott antitest-pozitivitás gyakoriságát számos tényező befolyásolhatja, többek között a minta kezelése, a mintavétel időpontja, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek és az alapbetegség. Emiatt félrevezető lehet a ZALTRAP elleni antitestek előfordulásának gyakoriságát más termékek elleni antitestek incidenciájával összehasonlítani.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nincs biztonságossági adat az aflibercept 2 hetente 7 mg/kg-ot, vagy a 3 hetente 9 mg/kg-ot meghaladó adagjaira vonatkozóan. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások ezeknél az adagoknál hasonlóak voltak a terápiás dózissnál megfigyeltekhez.

A ZALTRAP túlادagolásnak nincs specifikus antidótuma. Túlادagolás esetén megfelelő támogató kezelést kell alkalmazni, különösen a hypertonia és proteinuria ellenőrzése és kezelése tekintetében. A betegnek szoros orvosi felügyelet mellett kell maradnia a mellékhatások megfigyelése miatt (lásd 4.8 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XX44

Hatásmechanizmus

A vasculáris endotheliális növekedési faktor (vascular endothelial growth factor) A és B (VEGF-A, VEGF-B), és a placentáris növekedési faktor (PIGF) az angiogén faktorok VEGF családjának tagjai, melyek erős mitogén, kemotaktikus és érpermeabilitási tényezőként hathatnak az endothel sejtekben. A VEGF-A az endothel sejtek felszínén lévő két tirozinkináz receptoron, VEGFR-1-en és VEGFR-2-n keresztül fejti ki hatását. A PIGF és a VEGF-B csak a VEGFR-1-hez kötődnek, mely a leucocyták felszínén is jelen van. Ezeknek a receptoroknak a túlzott aktiválása a VEGF-A által patológiás érújdonképződést (neovascularizációt) és túlzott vasculáris permeabilitást eredményezhet. A PIGF kapcsolatban van a patológiás neovascularizációval és a gyulladásos sejtek tumorokba történő bejutásával is.

A szakirodalomban VEGF TRAP-ként is ismert aflibercept egy rekombináns fúziós fehérje, mely az emberi IgG1 Fc-részához fuzionált humán VEGF 1 és 2 receptorok extracelluláris doménjeinek VEGF-kötő részeiből áll. Az afliberceptet rekombináns DNS technológiával kínai hörcsög ovárium (CHO) K-1 emlős expressziós rendszer felhasználásával állítanak elő. Az aflibercept egy dimer glycoprotein, mely 97 kilodalton (kDa) molekulatömegű fehérjét tartalmaz, és a molekulatömege glikolizáció révén további 15%-kal 115 kDa teljes molekulatömegre emelkedik.

Az aflibercept szolubilis csali receptorként működik, ami nagyobb affinitással kötődik a VEGF-A-hoz, mint annak természetes receptorai, valamint a PIGF és VEGF-B ligandok. Ligand csapdaként működve, az aflibercept megakadályozza az endogén ligandok kötődését azok felismerő receptoraihoz és így blokkolja a receptor-közvetített jelátvitelt.

Az aflibercept blokkolja a VEGF receptorok aktiválását és az endothel sejtek proliferációját, ezáltal gátolja a tumorokat oxigénnel és tápanyagokkal ellátó új erek növekedését.

Az aflibercept kötődik a humán VEGF-A-hoz (a disszociációs egyensúlyi állandó $K_D = 0,5 \text{ pM}$ a VEGF-A esetében és $0,36 \text{ pM}$ a VEGF-A₁₂₁ esetében), a humán PIGF-hez ($K_D = 39 \text{ pM}$ a PIGF-2 esetében), és a humán VEGF-B-hez ($K_D = 1,92 \text{ pM}$), hogy egy stabil, semleges vegyületet képezzen, melynek nincs kimutatható biológiai aktivitása.

Farmakodinámiás hatások

Az aflibercept gátolta a különböző carcinoma típusok növekedését xenotransplantált vagy allotransplantált tumort hordozó egerekben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

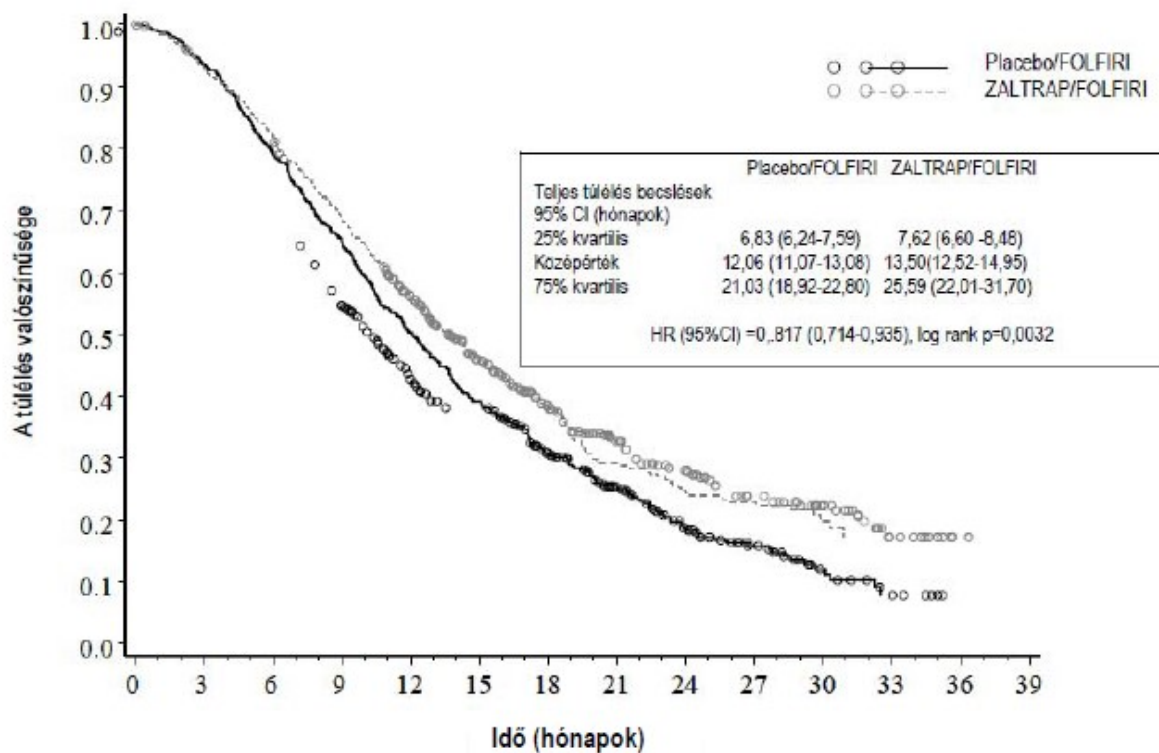
A ZALTRAP hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, dupla-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték metastaticus colorectális carcinomában szenvedő betegeknél, akik korábban oxaliplatin alapú kezelésben részesültek előzetes bevacizumab kezeléssel, vagy anélkül. Összesen 1226 beteget randomizáltak (1:1 arányban) ZALTRAP-kezelésre (N = 612; 4 mg/kg adagban, 1 órás intravénás infúzióban az első nap) vagy placebora (N = 614), 5-fluouracillal és irinotecannal kombinációban [FOLFIRI séma: irinotecan 180 mg/m² adagban, 90 perces intravénás infúzióban és folin sav (dl racém) 400 mg/m² adagban 2 órás intravénás infúzióban, egyidőben, az első napon Y-infúziós szerelvényt alkalmazva, melyet 5-FU intravénás bolus követ 400 mg/m² adagban, majd 5-FU 2400 mg/m² adagban 46 órás, folyamatos intravénás infúzióban]. A kezelési ciklusokat mindkét karon 2 hetente ismételték. A betegeket a betegség progressziójáig, illetve a nem tolerálható toxicitás jelentkezéséig kezelték. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt. A kezelési besorolást az ECOG (European Cooperative Group) teljesítmény státusz alapján (0 vs. 1 vs. 2) és az előzetes bevacizumab kezelés szerint (igen vagy nem) stratifikálták.

A demográfiai jellemzők jól kiegyenlítették voltak a két kezelési csoport között (életkor, rassz, ECOG teljesítmény státusz, és előzetes bevacizumab státusz). Az 1226 randomizált beteg átlag életkora 61 év volt, 58,6% volt a férfi, 97,8%-nál a kezelés kezdetekor az ECOG teljesítmény státusz (PS) 0 vagy 1 volt és 2,2%-nál az ECOG teljesítmény státusz (PS) 2-es volt. Az 1226 randomizált beteg között a

placebo/FOLFIRI illetve ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 89,4% ill. 90,2%-a kapott előzetes oxaliplatin alapú kombinációs kemoterápiát metastaticus/előrehaladott kezelésként. A betegek körülbelül 10%-a (a placebo/FOLFIRI illetve ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegek 10,4% ill. 9,8%-a) kapott előzetes oxaliplatin alapú adjuváns kemoterápiát és az adjuváns kemoterápia alatt vagy azt követően 6 hónapon belül progrediált. Oxaliplatin alapú kezelési sémát bevacizumabbal kombinálva 373 (30,4%) betegnél alkalmaztak.

A ZALTRAP/FOLFIRI séma illetve a placebo/FOLFIRI séma összesített hatásossági eredményét az 1. ábra és a 2. táblázat foglalja össze

1. ábra – Teljes túlélés (hónapok) – Kaplan-Meier féle görbék –kezelési csoport– ITT populáció szerint



Veszélyeztetettek száma

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

Túlélési valószínűség

Placebo	79,1	50,3	30,9	18,7	12,0
ZALTRAP	81,9	56,1	38,5	28,0	22,3

2. táblázat - A fő hatásossági végpontok^a – ITT (kezelt szándékozott) populáció

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Teljes túlélés (Overall survival=OS)		
Halálos események száma, n (%)	460 (74,9%)	403 (65,8%)
Átlagos teljes túlélés (95% CI) (hónapok)	12,06 (11,07 - 13,08)	13,50 (12,52 - 14,95)
Stratifikált relatív hazard (95% CI)	0,817 (0,714 - 0,935)	
Stratifikált log-rank tesztből meghatározott p érték		0,0032
Progressziómentes túlélés (Progression Free Survival=PFS)^b		
Események száma n (%)	454 (73,9%)	393 (64,2%)
Átlag PFS (95% CI) (hónapok)	4,67 (4,21 - 5,36)	6,90 (6,51 - 7,20)
Stratifikált relatív hazard (95% CI)	0,758 (0,661 - 0,869)	
Stratifikált log-rank tesztből meghatározott p érték		0,00007
Összesített válaszarány (CR+PR) (95% CI) (%) ^c	11,1 (8,5 - 13,8)	19,8 (16,4 - 23,2)
Stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel tesztből meghatározott p-érték		0,0001

^a Az ECOG teljesítmény státusz (0 vs. 1 vs. 2) és előzetes bevacizumab kezelés (igen vs. nem) szerint stratifikált.

^b PFS (a tumor IRC szerinti értékelése alapján): A beállított szignifikancia küszöbérték 0,0001

^c Az IRC szerinti teljes objektív válaszarány.

Elvégezték a OS és PFS stratifikációs faktorokkal történő elemzését. A teljes túlélés tekintetében számszerűen alacsonyabb terápiás hatást jelentettek a korábban bevacizumab kezelésben részesülő ZALTRAP/FOLFIRI sémával kezelt betegeknél, a bevacizumab expozíciónak korábban ki nem tett betegekhez képest, a terápiás hatás heterogenitásának bizonyítéka nélkül (nem szignifikáns interakció teszt).

Az eredmények előzetes bevacizumab expozíció esetén a 3. táblázatban kerültek összegzésre.

3. táblázat - OS és PFS előzetes bevacizumab expozíció esetén ^a – ITT populáció

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
OS		
Előzetes bevacizumab kezelést kapó betegek (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Átlagos OS (95% CI) (hónapok)	11,7 (9,96 - 13,77)	12,5 (10,78 - 15,47)
Relatív hazard (95% CI)	0,862 (0,676 - 1,100)	
Előzetes bevacizumab kezelést nem kapó betegek (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Átlagos OS (95% CI) (hónapok)	12,4 (11,17 - 13,54)	13,9 (12,72 - 15,64)
Relatív hazard (95% CI)	0,788 (0,671 - 0,925)	
PFS		
Előzetes bevacizumab kezelést kapó betegek (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Átlagos PFS (95% CI) (hónapok)	3,9 (3,02 - 4,30)	6,7 (5,75 - 8,21)
Relatív hazard (95% CI)	0,661 (0,512 - 0,852)	
Előzetes bevacizumab kezelést nem kapó betegek (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Átlagos PFS (95% CI) (hónapok)	5,4 (4,53 - 5,68)	6,9 (6,37 - 7,20)
Relatív hazard (95% CI)	0,797 (0,679 - 0,936)	

^a IVRS szerinti értékelés alapján

Elvégezték az OS és a PFS ECOG teljesítmény státusz szerint történő elemzését. A teljes túlélés relatív házárda (95% CI) 0,77 (0,64 - 0,93) volt a 0-s teljesítmény státusz, és 0,87 (0,71 - 1,06) az 1-es teljesítmény státusz esetén. A progressziómentes túlélés relatív házárda 0,76 (0,761 (0,91) volt 0-s ECOG teljesítmény status és 0,75 (0,61 - 0,92) az 1-es teljesítmény státusz esetén.

Korábbi bevacizumab kezelésben részesült vagy nem részesült, és az adjuváns terápia alatt, vagy az azt követő 6 hónapon belül progrediáló betegeket kizáró post hoc analízis adatait a 4. táblázat összesíti.

4. táblázat – Adjuváns betegeket^{a,b} kizáró post-hoc analízis

	Placebo/FOLFIRI (N = 550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 552)
Korábbi bevacizumab kezelést kapó betegek az adjuváns betegeket kizárásával (n (%))	179 (32,5%)	177 (32,1%)
Átlagos OS (95% CI) (hónapok)	11,7 (9,66 - 13,27)	13,8 (11,01 - 15,87)
Relatív házárda (95% CI)		0,812 (0,634 - 1,042)
Átlagos PFS (95% CI) (hónapok)	3,9 (3,02 - 4,30)	6,7 (5,72 - 8,21)
Relatív házárda (95% CI)		0,645 (0,498 - 0,835)
Korábbi bevacizumab kezelést nem kapó betegek az adjuváns betegeket kizárásával (n (%))	371 (67,5%)	375 (67,9%)
Átlagos teljes túlélés (95% CI) (hónapok)	12,4 (11,17 - 13,54)	13,7 (12,71 - 16,03)
Relatív házárda (95% CI)		0,766 (0,645 - 0,908)
Átlagos PFS (95% CI) (hónapok)	5,3 (4,50 - 5,55)	6,9 (6,24 - 7,20)
Relatív házárda (95% CI)		0,777 (0,655 - 0,921)

^a IVRS szerinti meghatározás

^b OS^b Az ITT populációban, melyből kizárták az adjuváns terápia alatt, illetve a kezelést követő 6 hónapon belül progrediáló betegeket, az OS relatív házárda (HR) (95% CI) 0,78 (0,68-0,90) volt [átlag OS (95% CI) 11,9 hónap (10,88 -13,01) a placebo/FOLFIRI és 13,8 hónap (12,68 -15,44) a ZALTRAP/FOLFIRI mellett].

A teljes túlélés és a progressziómentes túlélés, életkor (<65; ≥65), rassz, májállapot, korábban fennálló hypertonia és az érintett szervek száma szerinti egyéb alcsoportelemzések azt mutatták, hogy a ZALTRAP/FOLFIRI kezelési séma terápiás hatása kedvezőbb a placebo/FOLFIRI sémánál.

A teljes túlélés alcsoport elemzésében a 65 évnél fiatalabbak és a 65 éves vagy annál idősebb ZALTRAP/FOLFIRI kezelést kapó betegeknél a terápiás előny a teljes populációban hasonló volt.

A VELOUR vizsgálatban feltáró biomarker analíziseket, köztük az 1226 beteg közül 482-nél (n = 240 aflibercept-; 242 placebo-kezelés) RAS mutációs státusz analízist is végeztek. Vad típusú RAS-t hordozó tumoros betegeknél az OS relatív házárda (HR, 95%-osCI) 0,7 (0,5-1,00) volt az aflibercepttel kezelt betegek esetében 16 hónapos, a placebóval kezelt betegek esetében pedig 11,7 hónapos átlagos teljes túléléssel.

A mutáns RAS típusú tumoros betegek vonatkozó adatai az OS relatív házárdaiként 0,9-es értéket (0,7-1,2) mutattak, 12,6 hónapos illetve 11,2 hónapos átlagos értékkel az aflibercept illetve placebo esetén, ebben a sorrendben. Ezek az adatok feltáró jellegűek, és a statisztikai interakció vizsgálata nem volt szignifikáns (a vad típusú RAS hordozó és mutáns RAS alcsoportok közötti terápiás hatás heterogenitására vonatkozó bizonyíték hiánya).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a ZALTRAP-pal történő vizsgálatok elvégzésétől (lefolytatásától) colorectális és rectum adenocarcinómában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alább leírt farmakokinetikai tulajdonságok nagymértékben egy 1507, különböző előrehaladott rosszindulatú betegségben szenvedő beteg adataival végzett populációs farmakokinetikai analízisből származnak.

Felszívódás

Preklinikai tumor modelleken az aflibercept biológiailag aktív adagjai korreláltak azokkal az adagokkal, amelyek ahhoz szükségesek, hogy a szabad aflibercept keringésben lévő koncentrációja meghaladja a VEGF-hez kötött aflibercept szintet. A VEGF-kötött aflibercept keringő koncentrációi addig nőnek az aflibercept dózissal, amíg a legtöbb VEGF lekötött nem lesz. Az aflibercept dózisok további emelése a keringő szabad aflibercept koncentrációk dózis függő növekedését eredményezte, a VEGF-kötött aflibercept koncentrációkban viszont csak kismértékű további emelkedést eredményezett.

A betegek a ZALTRAP-ot 4 mg/kg dózisban kéthetente kapják intravénásan, ami miatt felesleg van a szabad keringő afliberceptből a VEGF-kötött aflibercepthez képest

A javasolt adagolási séma esetén - 4 mg/kg kéthetente - a szabad aflibercept koncentrációk egyensúly közeli értékeken voltak a második kezelési ciklus idejére lényegében akkumuláció nélkül (az egyensúlyi állapot akkumulációs aránya 1,2 az első alkalmazáshoz képest).

Eloszlás

A szabad aflibercept eloszlási térfogata egyensúlyi állapotnál 8 liter.

Biotranszformáció

Az aflibercepttel, mivel fehérje nem végeztek a metabolizmusra vonatkozó vizsátokat. Az aflibercept várhatóan kis peptidekre és egyes aminosavakra esnek szét.

Elimináció

A szabad aflibercept elsősorban az endogen VEGF-hez kötődve, egy stabil inaktív vegyületet képezve eliminálódik. Mint más nagyméretű fehérjék, mindkét aflibercept, a szabad és kötött is, várhatóan lassabban, más biológiai mechanizmusokkal, mint pl. proteolitikus katabolizmus eliminálódik. 2 mg/kg-nál nagyobb aflibercept adag mellett a szabad aflibercept clearance körülbelül 1,0 l/nap volt 6 napos terminális felezési idővel.

A nagy molekulatömegű fehérjék nem ürülnek ki a vesén keresztül, ezért a renális elimináció várhatóan minimális.

Linearitás/nonlinearitás

Összhangban a cél-mediálta gyógyszer dispoziációval, a szabad aflibercept clearance 2 mg/kg alatti dózisonál gyorsabb (nem-lineáris) volt, valószínűleg az aflibercept endogén VEGF-hez való magas kötődési affinitás miatt. A 2 - 9 mg/kg dózistartományban megfigyelt lineáris clearance valószínűleg olyan nem szaturálható biológiai elimináció mechanizmusok következménye, mint a fehérje katabolizmus.

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

Az életkor nem befolyásolta a szabad aflibercept farmakokinetikáját.

Rassz

Populációs analízis alapján rassz hatás nem volt kimutatható.

Nem

A nem volt a legjelentősebb kovariáns a szabad aflibercept clearance és eloszlás inter-individuális variabilitásának magyarázatára, arra, hogy a clearance 15,5%-kal, az eloszlás pedig 20%-kal

magasabb a férfiaknál mint a nőknél. Ezek a különbségek nem befolyásolják a testtömeg alapú adagolásnál kialakult expozíciót és nincs szükség a nemek szerinti adagmódosításra.

Testsúly

A testsúly hatással van a szabad aflibercept clearance-re és eloszlási térfogatra, az aflibercept expozíció 29%-os növekedését eredményezve a 100 kg-os vagy annál nagyobb testsúlyú betegeknél.

Májkárosodás

A ZALTRAP-pal nem végeztek formális vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegeknél. 1507, különböző típusú előrehaladott rosszindulatú betegségben szenvedő beteg adatainak populációs farmakokinetikai elemzésben 63, enyhe májkárosodásban szenvedő beteget (összbilirubin > a normál érték felső határának 1,0 – 1,5-szeresénél és bármilyen AST érték) és 5 mérsékelt májkárosodásban szenvedő beteget (összbilirubin > a normál érték felső határának 1,5 – 3-szorosánál és bármilyen AST érték) kezeltek ZALTRAP-pal és kemoterápiával vagy anélkül. Ezeknél az enyhe és mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél nem észleltek az aflibercept-clearance-re kifejtett hatást. Nincsenek adatok a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin > a normál érték felső határának 3-szorosánál és bármilyen AST érték).

Vesekárosodás

A ZALTRAP-pal nem végeztek formális vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél. 1507, kemoterápiával vagy anélkül ZALTRAP-kezelésben részesülő, különböző típusú előrehaladott rosszindulatú betegségben szenvedő beteg adatainak populációs farmakokinetikai elemzését végezték el. Ebben a populációban 549 enyhe vesekárosodásban szenvedő beteg (CL_{CR} 50-80 ml/perc), 96 közepes fokú vesekárosodásban szenvedő beteg (CL_{CR} 0-50 ml/perc), és 5 súlyos vesekárosodásban szenvedő beteg (CL_{CR} <30 ml/perc) volt. Ez a populáció farmakokinetikai elemzés, az enyhe és közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem tárt fel klinikailag jelentős különbségeket a szabad aflibercept clearance vagy a szisztémás expozíció (AUC) vonatkozásában 4 mg/kg ZALTRAP dózissnál a teljes tanulmányozott populációhoz képest. Nem lehet következtetéseket levonni a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan, mert nagyon kevés adat áll rendelkezésre. A néhány súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél a gyógyszer expozíció hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknél észleltekhöz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állat toxicológia és farmakológia

Cynomolgus majmoknak hetente/kéthetente, 6 hónapig intravénásan alkalmazott aflibercept csont-, (a növekedési lemezre és a gerincre és végtagokra kifejtett hatások), orrüregi-, vese-, és mellékvese-elváltozásokat okozott. A legtöbb aflibercepttel összefüggő megfigyelést a legalacsonyabb vizsgált adag mellett tették, mely a betegeknél a terápiás dózis mellett észleltekhöz közel azonos plazma expozíciónak felelt meg. A legtöbb aflibercept által kiváltott hatás - a csontrendszer és orrüreg elváltozásainak kivételével - 5 hónapos gyógyszermentes időszak után reverzibilis volt. A legtöbb elváltozást az aflibercept farmakológiai aktivitásának tulajdonították (aktivitására vezették vissza).

Az aflibercept alkalmazása nyulaknál elhúzódó sebgyógyulást eredményezett. A teljes bőrvastagságot érintő kimetszéses és bemetszéses seb modellekben az aflibercept csökkentette a fibrotikus választ, a neovascularizációt, az epidermális hyperpláziát/re-epithelizációt és a szakítószilárdságot. Az aflibercept vérnyomás emelkedést okozott normális vérnyomású rágsálókban.

Karcinogenitás és mutagenitás

Az aflibercepttel nem végeztek karcinogenitási vagy mutagenitási vizsgálatokat.

Fertilitási zavar

Nem végeztek speciális állatkísérleteket az aflibercepttel, hogy a termékenységre (fertilitásra) gyakorolt hatását értékeljék.

Egy ismételt dózissú toxicitási vizsgálat eredményei azonban arra utalnak, hogy fennáll a lehetősége annak, hogy az aflibercept károsítja a reprodukív funkciót és a termékenységet. Szexuálisan érett

nőstény cynomolgus majmokban bizonyították a petefészek működésének és a folliculáris fejlődésnek a gátlását. Ezenél az állatoknál megszűnt a normális menstruációs ciklus. Szexuálisan érett hím cynomolgus majmokban csökkent spermium motilitást és a spermiumok morfológiai rendellenességeinek megnövekedett gyakoriságát figyelték meg. Ezekkel a hatásokkal kapcsolatban nem volt expozíciós dózishatár. Ezek a hatások az utolsó injekciót követően 8-18 héten belül teljesen reverzibilisek voltak.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

Az aflibercept embriotoxikus és teratogén volt, amikor vemhes nyulaknak az organogenezis idején (a vemhesség 6-18 napja) adták 3 naponta intravénásan, a humán 4 mg/kg-os kéthetente alkalmazott adag hozzávetőleg 1-15-szörös adagjaiban. A megfigyelt hatások közé tartoztak az anyaállatok testsúlycsökkenése, nagyobb számú magzati felszívódás, és külső, zsigeri és csontrendszeri magzati elváltozások gyakoriságának növekedése.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Nátrium-klorid
Nátrium-citrát-dihidrát
Citromsav-monohidrát
Poliszorbát 20
Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát
Nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
Nátrium-hidroxid és/vagy sósav a pH beállításához
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel vagy oldószerekkel, kizárólag a 6.6 pontban felsoroltakkal keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
3 év

Hígítás után az injekciós zsákban

Az elkészített oldat 2°C - 8°C-on tárolva 24 órán át, 25°C-on tárolva 8 órán át őrizte meg kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból nézve, az oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, az alkalmazásra kész oldat felhasználás előtti tárolási idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, ami szokásos esetben 2°C - 8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

- 4 ml koncentrátum 5 ml-es átlátszó boroszilikát üveg (I. típusú) injekciós üvegben peremes gumidugóval, lepattintható kupakkal és beillesztett bevont tömítőlemezzel lezárva. 1 vagy 3 injekciós üveges csomagolási nagyság.
- 8 ml koncentrátum 10 ml-es átlátszó boroszilikát üveg (I. típusú) injekciós üvegben peremes gumidugóval, lepattintható kupakkal és beillesztett bevont tömítőlemezzel lezárva. 1 injekciós üveges csomagolási nagyság.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A ZALTRAP egy steril, tartósítószerrel nem tartalmazó és nem pirogén koncentrátum, ezért az injekciós oldatot biztonságos kezelési eljárásokat alkalmazva és aseptikus körülmények között egészségügyi szakembernek kell elkészítenie.

A ZALTRAP kezelése során óvatosságra van szükség, figyelembe véve a biztonsági eszközök, személyes védőfelszerelések (pl. kesztyű) használatát és az elkészítési eljárásokat.

Az infúziós oldat elkészítése

- Használat előtt vizuálisan ellenőrizze a ZALTRAP injekciós üveget. A koncentrátumnak tisztának és részecskétől mentesnek kell lennie.
- A beteg számára szükséges adag szerint szívja ki az injekciós üvegből a ZALTRAP koncentrátum szükséges mennyiségét. Előfordulhat, hogy több mint egy injekciós üvegre lesz szükség az infúziós oldat elkészítéséhez.
- Hígítsa fel a koncentrátumot 9 mg/ml (0,9%)-os nátrium-klorid oldattal vagy 5%-os glukóz oldatos infúzióval a szükséges alkalmazási térfogatra. A ZALTRAP oldatos intravénás infúzió végleges koncentrációját 0,6 mg/ml - 8 mg/ml-es aflibercept tartományon belül kell tartani.
- DEHP [di-(-etilhexil)-ftalát]-t tartalmazó PVC infúziós zsákokat vagy poliolefin infúziós zsákokat kell használni.
- A felhígított oldatot beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e benne részecskék és nem látható-e elszíneződés. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot ki kell önteni.
- A ZALTRAP egy egyszer használatos injekciós üveg. Az első felszívás után ne ismétlje meg a szűrást. Minden fel nem használt koncentrátumot semmisítsen meg.

Az infúziós oldat beadása

A ZALTRAP hígított oldatait 0,2 mikron poliéterszulfon szűrőt tartalmazó infúziós szerelékkel használva kell beadni.

Az infúziós szereléknek az alábbi anyagok egyikéből kell készülnie:

- bisz(2-etil-hexil) ftalátot (DEHP) tartalmazó polivinil-klorid (PVC)
- trioktil-trimellitátot (TOTM) tartalmazó DEHP-mentes PVC
- polipropilén
- polietilénnel bevont PVC
- poluretán

Polivinilidén-fluoridból (PVDF) vagy nylonból készült filterek nem használhatók.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. február 01.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. szeptember 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
aflibercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 4 ml-es injekciós üveg 100 mg afliberceptet tartalmaz (25 mg/ml).
Egy 8 ml-es injekciós üveg 200 mg afliberceptet tartalmaz (25 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevő(k): szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, polisorbát 20, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, nátrium-hidroxid és/vagy sósav, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

100 mg/4 ml
1 db injekciós üveg
3 db injekciós üveg

200 mg/8 ml
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Egyadagos injekciós üveg

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag intravénás alkalmazásra. Csak a hígítást követően használható.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított oldat lejárati idejére vonatkozóan lásd a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ZALTRAP 25 mg/ml steril koncentrátum
aflibercept
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag intravénás alkalmazásra

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz aflibercept

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet Önnek vagy a jövőendő egészségügyi szakszemélyzetnek.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a ZALTRAP és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ZALTRAP alkalmazása előtt
3. Hogyan alkalmazzák a ZALTRAP-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ZALTRAP-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a ZALTRAP és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a ZALTRAP és hogyan működik

A ZALTRAP aktív hatóanyaga az aflibercept, egy fehérje, amelyik úgy működik, hogy gátolja új vérerek növekedését a daganatban. A daganatnak tápanyagokra és oxigénre van szüksége a vérből, hogy növekedjen. A vérerek növekedésének gátlásával a ZALTRAP segít leállítani vagy lelassítani a daganat növekedését.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a ZALTRAP

A ZALTRAP-ot felnőttek előrehaladott vastagbél vagy végbél (a vastagbél része) karcinómájának kezelésére használják. Más gyógyszerekkel, úgynevezett "kemoterápiás szerekkel" vagy "kemo"-val fogják adni, ide tartozik az "5-fluorouracil", "folin sav", és "irinotecan".

2. Tudnivalók a ZALTRAP alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a ZALTRAP-ot:

- ha allergiás az afliberceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- a szemébe, mivel súlyosan károsíthatja azt.

Kérjük olvassa el az Ön kezelésének részét képező többi gyógyszer ("kemoterápia") betegtájékoztatóját is, hogy azok alkalmasak-e az Ön számára. Amennyiben bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet, ha bármilyen ok van, amiért nem tudja alkalmazni ezeket a gyógyszereket.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A ZALTRAP alkalmazása előtt vagy a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- bármilyen vérzési problémája van vagy vérzést észlel a kezelést követően (lásd 4. pont), vagy ha nagyfokú fáradtságot, gyengeséget, szédülést érez, vagy a széklete színe megváltozik. Ha a vérzés súlyos, orvosa le fogja állítani a ZALTRAP-kezelést. Ennek oka, hogy a ZALTRAP növelheti a vérzés kockázatát.

- bármilyen szájüregi vagy fogakkal kapcsolatos problémája van, például rosszak a fogai, beteg a fogínye, vagy, ha foghúzást terveztek, és főképp akkor, ha korábban biszfoszfonáttal (csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzák) kezelték. Oszteonekrózisnak (csontszövet károsodás az állkapocsbán) nevezett mellékhatásról számoltak be ZALTRAP-pal kezelt rákos betegeknél. Fogászati ellenőrzést javasolhatnak Önnek a ZALTRAP-kezelés megkezdése előtt. A ZALTRAP-kezelés alatt fenn kell tartani a jó szájhygiénét (ideértve a rendszeres fogmosást) és rendszeres fogorvosi ellenőrzésen kell résztvenni. Amennyiben protézise van, győződjön meg róla, hogy megfelelően illeszkedik. Amennyiben korábban biszfoszfonátot kapott vagy kap, a fogorvosi kezelés vagy fogászati beavatkozás (például foghúzások) elkerülendőek. Tájékoztassa kezelőorvosát a fogorvosi kezelésről, és mondja meg fogorvosának is, hogy ZALTRAP-kezelésben részesül. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy fogorvosát a ZALTRAP-kezelés alatt vagy azt követően, ha bármilyen, a szájával vagy a fogaival kapcsolatos problémát észlel, például mozgó fogak, fájdalom vagy duzzanat, vagy nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocs oszteonekrózisának a jelei lehetnek.
- olyan betegsége van, amely bélgyulladással jár, mint pl. egy gyulladt szakasz a bélfalban (divertikulitisznek is hívják), gyomorfekélyek vagy a kolitisz. Ennek oka, hogy a ZALTRAP fokozhatja a bélfal kilyukadásának kockázatát. Ha ez történne Önnel, kezelőorvosa le fogja állítani az Ön ZALTRAP-kezelését.
- Önnél bármilyen kóros csőszerű összeköttetés vagy átjáró volt a belső szervek és a bőr vagy egyéb szövetek között (úgy nevezett "sipoly"). Amennyiben a kezelés során ilyen összeköttetés vagy átjáró alakul ki Önnél, kezelőorvosa leállítja majd a ZALTRAP-kezelést.
- magas a vérnyomása. A ZALTRAP megemelheti a vérnyomást (lásd 4. pont) és orvosának ellenőriznie kell majd a vérnyomását és módosíthatja a vérnyomáscsökkentő gyógyszereket vagy a ZALTRAP adagját. Ezért az is fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerését vagy a szakszemélyzetet arról, ha egyéb szívproblémái vannak, mivel a magas vérnyomás ronthatja ezeket.
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.
- légszomjat (nehézlégzést) észlel, amikor erőfelfejtést végez vagy lefekszik, valamint nagyfokú fáradtságot vagy lábdagadást észlel, amelyek a szívelégtelenség tünetei lehetnek.
- vérrög képződéssel kapcsolatos jeleket észlel (lásd 4. pont) A vérrög tünetei változóak lehetnek aszerint, hol alakul ki (pl. tüdő, láb, szív vagy agy), de olyan tünetek tartozhatnak hozzá mint mellkasi fájdalom, légszomj, vagy légzési nehezítettség. Az egyéb tünetek közé tartozik az egyik vagy mindkét láb duzzadása, fájdalom vagy érzékenység az egyik vagy mindkét lában, elszíneződött vagy meleg bőr az érintett lábon vagy látható vénák. Az arcon, a karokban vagy lábokban hirtelen fellépő zsibbadásként vagy gyengeségként is jelentkezhet. Az egyéb tünetek közé tartozik zavartság érzése, látás, járás, koordinációs vagy egyensúly problémák, problémák a szavak kimondásában vagy érthetetlen beszéd. Ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket tapasztalja azonnal beszéljen orvosával, mivel lehet, hogy kezelőorvosa kezelni akarja ezeket a tüneteket és le akarja állítani az Ön ZALTRAP-kezelését.
- veseproblémái vannak (fehérje a vizeletben), mivel kezelőorvosa ellenőrizni fogja a vesefunkcióit és lehet, hogy módosítania kell a ZALTRAP adagján.
- túl alacsony a fehérvérsejtek száma. A ZALTRAP csökkentheti a fehérvérsejtek számát a vérben és kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a fehérvérsejtek számát és további gyógyszereket adhat önnek, hogy emelkedjen a fehérvérsejt szám. Ha alacsony a fehérvérsejt száma szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa késleltesse az Ön kezelését.

- súlyos vagy hosszan tartó hasmenése van, émelyeg (hányingere van) vagy rosszul van (hány) - ezek súlyos folyadékvesztéséget okozhatnak a szervezetben (ún. "dehidráció"). Szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa egyéb gyógyszerekkel és/vagy intravénásan adott folyadékkal kezelje.
- élete során bármikor allergiás volt - súlyos allergiás reakciók előfordulhatnak a ZALTRAP-kezelés során (lásd 4. pont). Lehet, hogy kezelőorvosának kezelnie kell az allergiás reakciót vagy le kell állítania a ZALTRAP-kezelést.
- az utóbbi 4 hétben kihúzták a fogát vagy bármilyen sebészeti beavatkozás volt Önnél, vagy ha műtét vagy fogorvosi vagy egyéb orvosi beavatkozása előtt áll, vagy olyan műtéti sebe van, ami nem gyógyult meg. Kezelőorvosa a műtét előtt és után átmenetileg leállítja a kezelést.
- görcsölt (görcsrohamra volt). Ha változást észlel a látásában vagy zavartságot észlel, kezelőorvosa leállíthatja Önnél a ZALTRAP-kezelést.
- Ön 65 éves vagy idősebb és hasmenése van, szédül, gyengének érzi magát, súlyesést vagy súlyos folyadékvesztést (ún. dehidráció") tapasztal. Kezelőorvosának gondosan ellenőrizni kell Önt.
- a mindennapi aktivitása korlátozott vagy csökkent a kezelés alatt. Kezelőorvosának gondosan ellenőrizni kell Önt.

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre (vagy nem biztos benne), tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet mielőtt ZALTRAP-ot kapna vagy a kezelés alatt.

A kezelés során kezelőorvosa számos vizsgálatot fog elvégezni, hogy ellenőrizze szervezete működését és a gyógyszer hatását. A vizsgálatok közé tartozhat a vér-és vizeletvizsgálat, röntgen, vagy képalkotó eljárások és/vagy egyéb vizsgálatok.

A ZALTRAP-ot cseppenként (infúzióban) adják be egy vénába ("intravénás") előrehaladott vastagbél-, és végbélrák kezelésére. A ZALTRAP nem injekciózható a szembe, mivel súlyosan károsíthatja a szemet.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél és 18 éven aluli serdülőknél, mivel a ZALTRAP alkalmazásának biztonságosságát és előnyét gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a ZALTRAP

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a szakszemélyzetet a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ide tartoznak a vény nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövények is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ne alkalmazza a ZALTRAP-ot terhesség alatt, kivéve, ha Ön és kezelőorvosa úgy döntöttek, hogy az előny az Ön számára nagyobb, mint az Ön vagy magzata számára fennálló bármely lehetséges kockázat. Ha Önnél fennáll a teherbeesés lehetősége hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia (lásd alább a Fogamzásgátlás pontban a nők fogamzásgátlására vonatkozó részeket).

Ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot, mivel megállíthatja az új erek képződését.

Beszéljen kezelőorvosával, a gyógyszer alkalmazása előtt, ha szoptat, mivel nem ismert, hogy a gyógyszer átjut-e az anyatejbe.

A ZALTRAP hatással lehet a férfi vagy női termékenységre. Kérjen tanácsot kezelőorvosától, ha terhességet tervez vagy gyermeket kíván nemzeni.

Fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk:

- a ZALTRAP-kezelés ideje alatt és

- a kezelés utolsó adagjának beadását követően még 3 hónapig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A látást, a koncentráció- és reakcióképességet befolyásoló mellékhatások alakulhatnak ki Önnél. Ebben az esetben ne vezessen járművet és ne kezeljen gépeket.

A ZALTRAP nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 22 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,1%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan alkalmazzák a ZALTRAP-ot?

A ZALTRAP-ot a kemoterápiában jártas orvos vagy nővér fogja Önnek beadni. Cseppinfúzió formájában kerül beadásra valamelyik vénáján keresztül (intravénásan). A ZALTRAP nem injekciózható a szembe, mivel súlyosan károsíthatja azt.

A gyógyszert az alkalmazás előtt hígítani kell. A ZALTRAP használatához szükséges kezeléssel és beadással kapcsolatos orvosoknak, a szakszemélyzetnek és gyógyszerészeknek szóló gyakorlati tudnivalók ebben a betegájékoztatóban olvashatóak.

Milyen mennyiségben és milyen gyakran fog kezelést kapni

- A cseppinfúzió (infúzió) körülbelül 1 óráig tart.
- Általában kéthetente egyszer fog infúziót kapni.
- A javasolt adag 4 mg testtömegének minden kilogrammjára. Az Önnek megfelelő adagot kezelőorvosa határozza meg.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, milyen gyakran kapja meg a gyógyszert és szüksége van-e az adag módosítására.

A ZALTRAP-ot más kemoterápiás szerekkel - beleértve az "5-fluorouracil"-t, "folin sav"-at, és "irinotecan"-t - együtt fogják adni. Orvosa fogja meghatározni ezeknek a kemoterápiás gyógyszereknek a megfelelő adagjait.

A kezelés addig folytatódik, amíg kezelőorvosa úgy gondolja, hogy a kezelés előnyös az Ön számára és a mellékhatások elfogadhatóak.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alább felsorolt mellékhatásokat akkor észlelték, amikor a ZALTRAP-ot kemoterápiával kombináltan adták.

Súlyos mellékhatások

Azonnal beszéljen orvosával, ha a következő súlyos mellékhatások közül bármelyiket észleli – sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége:

- **Vérzés: Nagyon gyakori** (10 betegből 1-nél többet érinthet) - beleértve az orrvérzést, de ide tartozik a súlyos vérzés a bélben és a test egyéb részein, ami halálhoz vezethet. A jelek közé tartozhat a nagyfokú fáradtság érzés, a gyengeség és/vagy a szédülés, vagy a széklet színének megváltozása.

- **Szájüregi fájdalom, fogfájás, és/vagy állkapocs fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló fekélyek a szájban vagy az állkapocsban, váladékozás, zsibbadás, vagy nehéznek érzett állkapocs vagy mozgó fogak: Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet) – Ezek a tünetek az állkapocscsont károsodásának (oszteonekrózis) a jelei lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát és fogorvosát, ha ilyen tüneteket észlel a ZALTRAP-kezelés alatt vagy a kezelés befejezését követően.
- **Lyukak a bélben** (gyomor-bélrendszeri perforációnak is nevezik): **Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet) - ez lyuk a gyomorban, a nyelőcsőben, és a bélben. Ez halálhoz vezethet. A jelek közé tartozhat a hasfájás, a rossz közérzet (hányás), a láz és a hidegrázás.
- **Összeköttetések vagy átjárófolyosók a testen belül a belső szervek és a bőr között vagy más szövetek között** (sipolynak is nevezik): **Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet) - ilyen kóros csőszerű összeköttetések vagy átjárófolyosók képződhetnek például a bél és a bőr között. Néha, attól függően hogy ez hol alakul ki, szokatlan szivárgást észlelhet az adott helyen. Ha bizonytalan, kérdezze meg orvosát.
- **Magas vérnyomás** (hipertóniának is hívják): **Nagyon gyakori** (10 betegből 1-nél többet érinthet) - ez kialakulhat vagy súlyosbodhat. Amennyiben a vérnyomás nincs beállítva sztrókot, szív- és veseproblémákat okozhat. Kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön vérnyomását az egész kezelés alatt.
- **Szívelégtelenség** (kardiális elégtelenségnek is hívják): **Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet) – A tünetek közé tartozhat a légszomj, amit akkor észlel, ha lefekszik vagy erőfeszítést végez, valamint a nagyfokú fáradtság vagy a lábdagadás.
- **Vérrög okozta artéria-elzáródás** (artériás trombo-emboliás eseménynek is hívják): **Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet) - ez sztrókhhoz vagy szívrohamhoz vezethet. A tünetek közé tartozhat a mellkasi fájdalom vagy mellkasi nyomás, az arcon, karon vagy lábon hirtelen fellépő zsibbadás vagy gyengeség. Az egyéb tünetek közé tartozik a zavartság érzés, a látással, a járással, a koordinációval vagy az egyensúllyal összefüggő problémák, a szavak kimondásának nehézsége vagy az érthetetlen beszéd.
- **Vérrög okozta véna-elzáródás** (vénás trombo-emboliás eseménynek is hívják): **Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet) - ide tartozhat a tüdőben és a lábokban lévő vérrög. A jelek lehetnek a mellkasi fájdalom, köhögés, légszomj, nehézlégzés vagy vér felköhögése. A további tünetek közé tartozik az egyik vagy mindkét láb duzzadása, álláskor vagy járáskor észlelt fájdalom vagy érzékenységi az egyik vagy mindkét lábban, az érintett láb bőrének melegsége, vörös vagy elszíneződött bőr az érintett lábon vagy a látható vénákon.
- **Fehérje a vizeletben** (proteinuriának is hívják): **Nagyon gyakori** (10 betegből 1-nél többet érinthet) – ez nagyon gyakran látható a tesztekben. Ide tartozik a lábak vagy az egész test duzzadása és összefügghet vesebetegséggel.
- **Alacsony fehérvérsejt szám** (neutropeniának is hívják): **Nagyon gyakori** (10 betegből 1-nél többet érinthet) - ez súlyos fertőzést okozhat. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja Önnél a fehérvérsejt számot a teljes kezelés alatt. "G-CSF" nevű gyógyszert írhatnak fel, hogy megelőzzék a szövődményeket, ha túl alacsony az Ön fehérvérsejtszáma. A fertőzés jelei lehetnek a láz, hidegrázás, köhögés, égető érzés vizeléskor vagy izomfájdalom. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt gyakran mérje a lázát.
- **Hasmenés és kiszáradás: Nagyon gyakori** (10 betegből 1-nél többet érinthet) a hasmenés, és **gyakori** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet) a kiszáradás, - a súlyos hasmenés és rosszullet (hányás) azt eredményezheti, hogy túl sok folyadékot (ún. "dehidráció") és sókat (elektrolitok) veszít. A jelek közé tartozhat a szédülés, főleg ha ülő helyzetből feláll. Lehet, hogy kezelés

céljából kórházba kell mennie. Kezelőorvosa a hasmenést megszüntető vagy a hasmenést és rosszsullétet (hányás) kezelő kezelést adhat Önnek.

- **Allergiás reakciók: Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet) - az infúzió után pár perccel kialakulhatnak. Az allergiás reakciók jelei közé tartozhatnak a kiütés vagy viszketés, bőrvörösség, szédülés, gyengeség, légszomj, mellkasi vagy a torokszorítás, vagy az arc duzzadása. Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet, ha ezek közül a jelek közül bármelyikét észleli a ZALTRAP infúzió alatt vagy röviddel utána.
- **Sebek, amelyek lassan vagy egyáltalán nem gyógyulnak: Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet) - ez akkor van, amikor a sebhely nehezen gyógyul, vagy nehezen marad zárt, vagy ha a gyógyult seb újra megnyílik. Tervezett műtét előtt legalább 4 héttel, vagy amíg a seb teljesen nem gyógyult meg kezelőorvosa le fogja állítani a kezelést.
- **Egy mellékhatás, mely az idegrendszerét érintheti** (poszterior reverzibilis encephalopátia szindrómának vagy (PRES)-nek hívják: **Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet) - a tünetek közé tartozhatnak a fejfájás, látászavarok, zavartság érzése, görcsök magas vérnyomással vagy anélkül.

Haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, amennyiben a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli.

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet)

- a fehérvértestek számának csökkenése (leukopenia)
- a vérben található, a váralvadást segítő bizonyos sejtípusok számának csökkenése (trombocitopenia)
- étvágycsökkenés
- fejfájás
- orrvérzés
- a hang változása pl. rekedtes hang kialakulása
- nehézlégzés
- fájdalmas fekélyek a szájban
- hasfájás
- a kezek és lábak duzzadása, ami előfordul a kemoterápia mellett (ún. "palmo-plantáris eritrodizesztézia szindróma")
- fáradtság és gyengeség érzése
- súlycsökkenés
- veseproblémák emelkedett kreatinin (egy veseproblémát jelző anyag) értékkel
- májproblémák emelkedett májenzim értékekkel

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- húgyúti fertőzés
- gyulladás az orr belsejében és a torok felső részén
- száj és torok fájdalom
- orrfolyás
- aranyerek, vérzés vagy fájdalom a végbél területén
- a száj belsejének gyulladása
- fogfájás
- a széklet elszíneződése.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a vizeletben lévő fehérje növekedése, a vérben lévő koleszterinszint növekedése, és duzzadás a felesleges folyadéktól (vízenyő) (nefrózis szindrómának is hívják)

- vérrög a nagyon kicsi erekben (trombotikus mikroangiopátiának is hívják).

Nem ismert (gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a ZALTRAP-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A higított és használatra kész ZALTRAP tárolására és a felhasználásig eltelt időre vonatkozó információ a betegtájékoztató végén "A ZALTRAP 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz elkészítésére és kezelésére vonatkozó praktikus információk egészségügyi szakemberek számára" részben került leírásra.

Ne alkalmazza a ZALTRAP-ot, ha részecskéket vagy a gyógyszer elszíneződését észleli az injekciós üvegben vagy infúziós zacskóban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a ZALTRAP?

- A készítmény hatóanyaga az aflibercept. Egy milliliter koncentrátum 25 mg afliberceptet tartalmaz. Egy 4 ml-es injekciós üveg koncentrátum 100 mg afliberceptet tartalmaz. Egy 8 ml-es injekciós üveg koncentrátum 200 mg afliberceptet tartalmaz.
- Egyéb összetevő(k) : szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, poliszorbát 20, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, nátrium-hidroxid és/vagy sósav, injekcióhoz való víz.

Milyen a ZALTRAP külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A ZALTRAP egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum). A koncentrátum tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat.

- 4 ml koncentrátum 5 ml-es átlátszó boroszilikát üveg (I. típusú) injekciós üvegben peremes gumidugóval, lepattintható kupakkal és beillesztett bevont tömítőlemezzel lezárva. 1 vagy 3 injekciós üveges csomagolás.

- 8 ml koncentrátum 10 ml-es átlátszó boroszilikát üveg (I. típusú) injekciós üvegben peremes gumidugóval, lepattintható kupakkal és beillesztett bevont tömítőlemezzel lezárva. 1 injekciós üveges csomagolás.

Nem mindegyik csomagolás kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franciaország

Gyártó

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Hoechst

65926 Frankfurt am Main

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 (0)20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A ZALTRAP 25 mg/ml KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ ELKÉSZÍTÉSÉRE ÉS KEZELÉSÉRE VONATKOZÓ PRAKTIKUS INFORMÁCIÓK EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREK SZÁMÁRA

Ez az információ kiegészíti a felhasználó számára készült információ 3. és 5. pontját.
Fontos, hogy elolvassa az eljárás teljes szövegét, mielőtt elkészítené az infúziós oldatot.

A ZALTRAP steril, tartósítószerrel nem tartalmazó, nem pirogén koncentrátum, ezért az infúziós oldatot biztonságos kezelési eljárásokat alkalmazva és aseptikus körülmények között egészségügyi szakembernek kell elkészítenie.

A ZALTRAP kezelése során óvatosságra van szükség, figyelembe véve a biztonsági eszközök, személyes védőfelszerelések (pl. kesztyű) használatát és az elkészítési eljárásokat.

Az infúziós oldat elkészítése

- Használat előtt vizuálisan ellenőrizze a ZALTRAP injekciós üveget. A koncentrátumnak tisztának és részecskéktől mentesnek kell lennie.
- A beteg számára szükséges adag szerint szívja ki az injekciós üvegből a ZALTRAP koncentrátum szükséges mennyiségét. Előfordulhat, hogy több mint egy injekciós üvegre lesz szükség az infúziós oldat elkészítéséhez.
- Higítsa fel a koncentrátumot 9 mg/ml (0.9%)-os nátrium-klorid oldattal vagy 5%-os glukóz oldatos infúzióval a szükséges alkalmazási térfogatra. A ZALTRAP oldatos intravénás infúzió végleges koncentrációját 0,6 mg/ml - 8 mg/ml-es aflibercept tartományon belül kell tartani.
- DEHP [di-(-etilhexil)-ftalát]-t tartalmazó PVC infúziós zsákokat vagy poliolefin infúziós zsákokat kell használni.
- A felhígított oldatot beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e benne részecskék és nem látható-e elszíneződés. Elszíneződés vagy részecskék jelenléte esetén az elkészített oldatot ki kell önteni.
- A ZALTRAP egy egyszer használatos injekciós üveg. Az első felszívás után ne ismételje meg a szűrást. Minden fel nem használt koncentrátumot semmisítsen meg.

Eltarthatósági időtartam hígítás után az injekciós zsákban

Az elkészített oldat 2°C - 8°C-on tárolva 24 órán át, 25°C-on tárolva 8 órán át őrizte meg kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból nézve, az oldatos infúziót azonnal fel kell használni.
Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, az alkalmazásra kész oldat felhasználás előtti tárolási idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, ami szokásos esetben 2°C - 8°C-on nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve ha a hígítást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között végezték.

Az alkalmazás módja

A ZALTRAP-ot 1 órás intravénás infúzióban kell alkalmazni. A ZALTRAP koncentrátum hyperosmolalitása (1000 mOsmol/kg) miatt, a hígítatlan ZALTRAP koncentrátumot nem szabad intravénás lökés vagy bólus formájában beadni. A ZALTRAP-ot nem szabad intravitrealis injekcióként alkalmazni (lásd a Betegtájékoztató 2. pontját).

Mindegyik injekciós üveg koncentrátum oldatos infúzióhoz csak egyszer használatos (egyadagos)

A hígított ZALTRAP oldatot 0,2 mikron poliéterszulfon filterrel ellátott infúziós szereléssel kell beadni.

Az infúziós szerelések a következő anyagokból készülhetnek:

- [di-(-etilhexil)-ftalát)]-ot (DEHP) tartalmazó polivinilklorid (PVC)
- trioktil-trimellitát (TOTM)-tartalmazó DEHP-mentes PVC
- polipropilén
- polietilénnel bevont PVC
- poliuretán

Polivinil-fluoridból (PVDF) és nylonból készült filtereket nem szabad használni.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.