

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZALTRAP 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 25 mg aflibercepto (*afliberceptum*)\*.

Viename 4 ml koncentrato flakone yra 100 mg aflibercepto.

Viename 8 ml koncentrato flakone yra 200 mg aflibercepto.

\* Afliberceptas pagamintas kininių žiurkėnų patelių kiaušidžių (KŽK) K-1 žinduolių ekspresinėje sistemoje DNR rekombinacinės technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekviename 4 ml flakone yra 0,484 mmol natrio, t. y. 11,118 mg natrio, o kiekviename 8 ml flakone yra 0,967 mmol natrio, t. y. 22,236 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai geltonas tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

ZALTRAP kartu su irinotekano/5-fluorouracilo/folino rūgšties (FOLFIRI) chemoterapija vartojamas rezistentiškam arba progresavusiam po gydymo, kuriame vienas iš vartotų vaistinių preparatų buvo oksaliplatina, metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiui (MGTŽV) gydyti suaugusiems pacientams.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

ZALTRAP turi būti skiriamas prižiūrint gydytojui, turinčiam antineoplastinių vaistinių preparatų vartojimo patirties.

#### Dozavimas

Rekomenduojama per 1 valandą infuzuoti į veną 4 mg/kg kūno svorio ZALTRAP dozę, po to vartoti FOLFIRI. Tai yra laikoma vienu gydymo ciklu.

FOLFIRI chemoterapija skiriama taip: 1 dieną tuo pačiu metu, naudojant Y tipo infuzinę sistemą, per 90 minučių į veną infuzuojama 180 mg/m<sup>2</sup> irinotekano dozė ir per 2 valandas - 400 mg/m<sup>2</sup> folino rūgšties (dl raceminio preparato) dozė, po to į veną sušvirkščiama 400 mg/m<sup>2</sup> smūginė 5-fluorouracilo (5-FU) dozė ir 46 valandas nuolatinės infuzijos būdu infuzuojama 2400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU dozė.

Gydymo ciklas yra kartojamas kas 2 savaites.

Gydymą ZALTRAP reikia rėsti tol, kol pasireiškia ligos progresavimas ar nepriimtinas toksinis poveikis.

### Dozės modifikavimas

Gydymą ZALTRAP būtina nutraukti, jei atsirado (žr. 4.4 skyrių):

- sunki hemoragija;
- virškinimo trakto (VT) perforacija;
- fistulė;
- hipertenzija, kuri nėra tinkamai kontroliuojama antihipertenziniais vaistiniais preparatais, hipertenzinė krizė ar hipertenzinė encefalopatija;
- širdies nepakankamumas ir išstūmimo frakcijos sumažėjimas;
- arterinės tromboembolijos reiškinių (ATR);
- 4 laipsnio veninės tromboembolijos reiškinių (įskaitant plaučių emboliją);
- nefrozinis sindromas ar trombinė mikroangiopatija (TMA);
- sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant bronchų spazmą, dispnėją, angioneurozinę edemą ir anafilaksiją) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius);
- žaizdos gijimo sutrikimas, dėl kurio būtina medicininė intervencija;
- užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas (ULES, ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (dar vadinamas laikinosios užpakalinės encefalopatijos sindromu, LUES).

Prieš planinę operaciją ZALTRAP vartojimą būtina laikinai (mažiausiai 4 savaitėms) sustabdyti (žr. 4.4 skyrių).

| ZALTRAP/FOLFIRI vartojimo atidėjimas ar dozės modifikavimas                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropenija ar trombocitopenija (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)                                                                                                 | ZALTRAP/FOLFIRI vartojimą reikia atidėti iki tol, kol neutrofilų kiekis taps $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ar trombocitų kiekis $\geq 75 \times 10^9/l$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Febrili neutropenija ar neutropeninis sepsis                                                                                                              | <p>Kitų ciklų metu irinotekano dozę reikia sumažinti 15-20%.</p> <p>Jei minėtas poveikis atsinaujina, kitų ciklų metu smūginę ir infuzuojamą 5-FU dozę reikia sumažinti 20%.</p> <p>Jei minėtas poveikis atsinaujina ir po irinotekano bei 5-FU dozės sumažinimo, galima apsvarstyti ZALTRAP dozės sumažinimą iki 2 mg/kg kūno svorio.</p> <p>Galima apsvarstyti granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (G-KSF) vartojimą.</p> |
| Lengva ar vidutinio sunkumo padidėjusio jautrumo reakcija į ZALTRAP (įskaitant veido ir kaklo paraudimą, išbėrimą, dilgėlinę ir niežulį) (žr. 4.4 skyrių) | <p>Infuziją reikia laikinai sustabdyti, kol reakcija išnyks. Jei yra klinikinių indikacijų, galima skirti kortikosteroidų ir (arba) antihistamininių preparatų.</p> <p>Galima apsvarstyti parengtinio gydymo kortikosteroidais ir (arba) antihistamininiais preparatais skyrimą kitų ciklų metu.</p>                                                                                                                                     |
| Sunki padidėjusio jautrumo reakcija (įskaitant bronchų spazmą, dispnėją, angioneurozinę edemą ir anafilaksiją) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)                   | Reikia nutraukti ZALTRAP/FOLFIRI vartojimą ir skirti tinkamą gydymą.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ZALTRAP vartojimo atidėjimas ar dozės modifikavimas                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Hipertenzija (žr. 4.4 skyrių)                                                                                                                             | <p>ZALTRAP vartojimą reikia laikinai sustabdyti, kol bus pasiekta hipertenzijos kontrolė.</p> <p>Jei, nepaisant optimalaus gydymo, pasireiškia pasikartojanti medicininis požūriu reikšminga ar sunki hipertenzija, gydymą ZALTRAP reikia sustabdyti iki kol</p>                                                                                                                                                                         |

|                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             | hipertenzija taps kontroliuojama, be to, kitų ciklų metu dozę reikia sumažinti iki 2 mg/kg kūno svorio.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Proteinurija<br>(žr. 4.4 skyrių)                                            | <p>Jei proteinurija yra <math>\geq 2</math> gramai per 24 valandas, ZALTRAP vartojimą reikia laikinai sustabdyti ir atnaujinti tada, kai proteinurija bus <math>&lt; 2</math> gramai per 24 valandas.</p> <p>Jei proteinurija atsinaujina, gydymą reikia laikinai sustabdyti, kol proteinurija taps <math>&lt; 2</math> gramai per 24 valandas, ir vartojamą dozę sumažinti iki 2 mg/kg kūno svorio.</p> |
| <b>Kartu su ZALTRAP taikomos FOLFIRI chemoterapijos dozės modifikavimas</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Sunkus stomatitas ir delnų-pačių eritrodizestezių sindromas                 | Reikia 20% sumažinti ir smūginę, ir infuzuojamą 5-FU dozę.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sunkus viduriavimas                                                         | <p>Irinotekano dozę reikia sumažinti 15-20%.</p> <p>Jei kito ciklo metu sunkus viduriavimas atsinaujina, taip pat reikia 20% sumažinti smūginę ir infuzuojamą 5-FU dozę.</p> <p>Jei sunkus viduriavimas išlieka ir po abiejų dozės sumažinimų, gydymą FOLFIRI reikia nutraukti.</p> <p>Pagal poreikį galima skirti gydymą vaistiniaisiais preparatais nuo viduriavimo ir rehidrataciją.</p>              |

Duomenų apie papildomą su irinotekanu, 5-FU ar folino rūgštimi susijusį toksinį poveikį pateikiama atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

#### Ypatingos pacientų populiacijos

##### *Senyvi pacientai*

Pagrindinio MGTŽV tyrimo metu 28,2% pacientų buvo  $\geq 65$  ir  $< 75$  metų, 5,4% pacientų buvo  $\geq 75$  metų. Senyviems pacientams ZALTRAP dozės koreguoti nereikia.

##### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Oficialių ZALTRAP tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta (žr. 5.2 skyrių). Klinikiniai duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, aflibercepto dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie aflibercepto vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

##### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Oficialių ZALTRAP tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta (žr. 5.2 skyrių). Klinikiniai duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės aflibercepto dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie aflibercepto vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, yra labai nedaug, todėl tokius pacientus reikia gydyti labai atsargiai.

##### *Vaikų populiacija*

ZALTRAP nėra skirtas vaikų populiacijai metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio indikacijai.

#### Vartojimo metodas

ZALTRAP galima tik infuzuoti į veną, infuzija turi trukti 1 valandą. ZALTRAP koncentratas yra hiperosmosinis (1000 mosmol/kg), todėl neskiesto ZALTRAP koncentrato leisti į veną ar infuzuoti kaip smūginę dozę negalima. ZALTRAP į stiklakūnį švirkšti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kiekvieną koncentrato infuziniam tirpalui flakoną galima vartoti tik vieną kartą (jame yra viena dozė).

*Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą*

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant ir vartojimui skirtų infuzijos rinkinių instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

#### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas afliberceptui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Vartojimas ant akių ar į stiklakūnį dėl hiperosmosinių ZALTRAP savybių (žr. 4.4 skyrių).

Duomenų apie su FOLFIRI vaistiniais preparatais (irinotekanu, 5-FU ir folino rūgštimi) susijusias kontraindikacijas pateikiama atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Hemoragija

Gauta pranešimų apie afliberceptu gydytiems pacientams padidėjusią hemoragijos riziką, įskaitant sunkios ir kartais mirtinos hemoragijos atsiradimą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda virškinimo trakto (VT) kraujavimo ir kitokio sunkaus kraujavimo požymių ir simptomų. Aflibercepto negalima skirti pacientams, kuriems yra sunki hemoragija (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, buvo trombocitopenijos atvejų. Gydomo pradžioje, prieš kiekvieną aflibercepto vartojimo ciklą bei jei yra klinikinis poreikis, rekomenduojama atlikti bendrą kraujo tyrimą (ang. *complete blood count*, CBC), įskaitant trombocitų kiekio nustatymą. ZALTRAP/FOLFIRI vartojimą reikia atidėti iki tol, kol trombocitų kiekis taps  $\geq 75 \times 10^9/l$  (žr. 4.2 skyrių).

##### Virškinimo trakto perforacija

Afliberceptu gydytiems pacientams buvo VT perforacijos, įskaitant mirtiną VT perforaciją, atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda VT perforacijos požymių ir simptomų. Jei pacientui pasireiškia VT perforacija, gydymą afliberceptu būtina nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

##### Fistulės susidarymas

Afliberceptu gydytiems pacientams buvo fistulių atsiradimo VT ir ne VT atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Jei pacientui atsiranda fistulė, gydymą afliberceptu būtina nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

##### Hipertenzija

Pacientams, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, padidėjo 3-4 laipsnio hipertenzijos (įskaitant hipertenziją ir vieną pirminės hipertenzijos atvejį) atsiradimo rizika (žr. 4.8 skyrių).

Prieš gydymą esanti hipertenzija turi būti tinkamai kontroliuojama prieš aflibercepto vartojimo pradžią. Jei hipertenzijos tinkamai kontroliuoti negalima, gydymo afliberceptu pradėti negalima. Kraujospūdį gydymo afliberceptu metu rekomenduojama matuoti kas dvi savaites, prieš kiekvieną aflibercepto vartojimą bei jei yra klinikinis poreikis. Jei gydymo afliberceptu metu pasireiškia hipertenzija, kraujospūdį reikia kontroliuoti tinkamais antihipertenziniais vaistiniais preparatais bei nuolat stebėti. Jei, nepaisant optimalaus gydymo, pasireiškia pasikartojanti medicininis požimių reikšminga ar sunki hipertenzija, gydymą afliberceptu reikia sustabdyti iki kol hipertenzija taps kontroliuojama, be to, kitų ciklų metu aflibercepto dozę reikia sumažinti iki 2 mg/kg kūno svorio. Jei hipertenzijos tinkamais antihipertenziniais preparatais arba aflibercepto dozės mažinimu tinkamai

kontroliuoti negalima arba jei pasireiškia hipertenzinė krizė ar hipertenzinė encefalopatija, aflibercepto vartojimą būtina nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Hipertenzija gali sukelti kitų širdies ir kraujagyslių ligų paūmėjimą. Atsargiai ZALTRAP būtina gydyti pacientus, kurie yra sirgę kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių liga, pvz., vainikinės arterijos liga ar staziniu širdies nepakankamumu. Pacientų, kuriems yra III ar IV klasės pagal NYHA stazinis širdies nepakankamumas, ZALTRAP gydyti negalima.

#### Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradėdant gydyti ZALTRAP, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

#### Širdies nepakankamumas ir išstūmimo frakcijos sumažėjimas

Gauta pranešimų apie ZALTRAP gydytiems pacientams pasireiškusį širdies nepakankamumą ir išstūmimo frakcijos sumažėjimą. Būtina apsvaistyti ZALTRAP gydomų pacientų kairiojo skilvelio funkcijos ištyrimo reikalingumą prieš gydymo pradžią bei periodiškai gydymo metu. Pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda širdies nepakankamumo ir išstūmimo frakcijos sumažėjimo požymių ir simptomų. Pacientams, kuriems pasireiškia širdies nepakankamumas ir sumažėja išstūmimo frakcija, ZALTRAP vartojimą reikia nutraukti.

#### Tromboziniai ir emboliniai reiškiniai

##### Arterijų tromboembolijos reiškiniai (ATR)

Afliberceptu gydytiems pacientams buvo ATR (įskaitant praėinantį išemijos priepuolį, smegenų kraujagyslių įvykį, krūtinės anginą, intrakardinę trombozę, miokardo infarktą, arterijų emboliją ir išeminę kolitą) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Jei pacientui atsiranda ATR, gydymą afliberceptu būtina nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

##### Venų tromboembolijos reiškiniai (VTR)

Afliberceptu gydytiems pacientams buvo VTR, įskaitant giliųjų venų trombozę (GVT) ir plaučių emboliją (nedažnai mirtiną), atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientų, kuriems atsiranda gyvybei pavojingų (4 laipsnio) tromboembolijos reiškinių (įskaitant plaučių emboliją), gydymą ZALTRAP būtina nutraukti (žr. 4.2 skyrių). Esant klinikinei būtinybei, pacientus, kuriems yra 3 laipsnio GVT, būtina gydyti antikoaguliantais, o gydymą afliberceptu reikia tęsti. Jei nepaisant tinkamo gydymo antikoaguliantais tokie reiškiniai kartojasi, gydymą afliberceptu reikia nutraukti. Pacientus, kuriems yra 3 laipsnio ar lengvesnių tromboembolijos reiškinių, būtina atidžiai stebėti.

#### Proteinurija

Afliberceptu gydytiems pacientams buvo sunkios proteinurijos, nefrozinio sindromo ir trombinės mikroangiopatijos (TMA) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Prieš kiekvieną aflibercepto vartojimą, siekiant, kad neatsirastų ar nepasunkėtų proteinurija, reikia atlikti proteinurijos tyrimus: šlapimo juostelės mėginį ir (arba) baltymo bei kreatinino santykio šlapime (BKSS) nustatymą. Jei šlapimo testo juostelėmis nustatytas baltymo kiekis yra  $\geq 2+$  arba jei BKSS yra  $>1$ , arba baltymo ir kreatinino santykis (BKS)  $> 100$  mg/mmol, reikia rinkti tokių pacientų 24 valandų šlapimą.

Jei 24 valandų proteinurija yra  $\geq 2$  gramai, aflibercepto vartojimą reikia sustabdyti ir jį atnaujinti, kai 24 valandų proteinurija taps  $< 2$  gramai. Jei minėta proteinurija pasireiškia vėl, aflibercepto vartojimą reikia sustabdyti ir jį atnaujinti, kai 24 valandų proteinurija taps  $< 2$  gramai, ir tada dozę sumažinti iki 2 mg/kg kūno svorio. Jei atsiranda nefrozinis sindromas ar TMA, gydymą afliberceptu būtina nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

#### Neutropenija ir neutropeninės komplikacijos

Pacientams, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, dažniau atsirado neutropeninių komplikacijų (įskaitant febrilią neutropeniją ir neutropeninę infekciją) (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo pradžioje bei prieš kiekvieną aflibercepto vartojimo ciklą rekomenduojama atlikti bendrą kraujo tyrimą (BKT), įskaitant skirtingų rūšių leukocitų kiekio nustatymą. ZALTRAP/FOLFIRI vartojimą reikia atidėti iki tol, kol neutrofilų kiekis taps  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  (žr. 4.2 skyrių). Gydymą G-KSF galima svarstyti, kai pirmą kartą atsiranda  $\geq 3$  laipsnio neutropenija, antrinę profilaktiką – tuo atveju, jei pacientui yra didesnė neutropeninių komplikacijų rizika.

#### Viduriavimas ir dehidratacija

Pacientams, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, dažniau atsirado sunkus viduriavimas (žr. 4.8 skyrių).

Reikia modifikuoti FOLFIRI dozę (žr. 4.2 skyrių) ir pagal poreikį skirti vaistinių preparatų nuo viduriavimo ir rehidrataciją.

#### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Pagrindinio MGTŽV tyrimo metu pacientams, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, buvo sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Jei atsiranda sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant bronchų spazmą, dispneją, angioneurozinę edemą ir anafilaksiją), būtina nutraukti aflibercepto vartojimą ir skirti tinkamą gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Jei pasireiškia lengva ar vidutinio sunkumo padidėjusio jautrumo ZALTRAP reakcija (įskaitant veido ir kaklo paraudimą, išbėrimą, dilgėlinę ir niežėjimą), aflibercepto infuziją reikia laikinai sustabdyti, kol reakcija išnyks. Jei yra klinikinių indikacijų, galima skirti kortikosteroidų ir (arba) antihistamininių preparatų. Galima apsvarstyti parengtinio gydymo kortikosteroidais ir (arba) antihistamininiais preparatais skyrimą kitų ciklų metu (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems buvo atsiradę padidėjusio jautrumo reakcijų, gydymą afliberceptu reikia atnaujinti atsargiai, kadangi kai kuriems pacientams atsirado kartotinių padidėjusio jautrumo reakcijų nepaisant profilaktikos, įskaitant kortikosteroidų vartojimą.

#### Žaizdų gijimo sutrikimas

Gyvūnų demonstracinių tyrimų metu afliberceptas blogino žaizdų gijimą (žr. 5.3 skyrių).

Gauta duomenų, kad vartojant aflibercepto gali blogėti žaizdų gijimas (pasireikšti žaizdos atsivėrimas ar anastomozės nesandarumas) (žr. 4.8 skyrių).

Aflibercepto vartojimą reikia sustabdyti iki planinės operacijos likus mažiausiai 4 savaitėms.

Po didelės apimties operacijos gydymo afliberceptu rekomenduojama nepradėti mažiausiai 4 savaites bei tol, kol visiškai neužgis chirurginė žaizda. Po nedidelės apimties operacijos, pvz., centrinės venos prieigos jungties suformavimo, biopsijos ir danties ištraukimo, gydymą afliberceptu galima pradėti ar atnaujinti po visiško chirurginės žaizdos užgijimo. Jei pacientui yra sutrikęs žaizdos gijimas ir dėl to būtina chirurginė intervencija, aflibercepto vartojimą būtina nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

### Žandikaulio osteonekrozė (ŽO)

Pranešta apie ŽO atvejus ZALTRAP gydytiems vėžiu sergantiems pacientams, keli iš jų anksčiau arba tuo pat metu buvo gydomi į veną leidžiamais bisfosfonatais (ŽO yra identifikuota su bisfosfonatų vartojimu susijusi rizika). Jeigu ZALTRAP ir į veną leidžiamų bisfosfonatų vartojama kartu arba vienas po kito, būtinas atsargumas.

Invazinės dantų procedūros taip pat yra identifikuotas rizikos veiksnys. Prieš pradėdant gydymą ZALTRAP būtina apsvarstyti dantų ištyrimo ir tinkamų profilaktinių odontologinių procedūrų reikalingumą. Pacientams, gydomiems Zaltrap ir tiems, kurie anksčiau vartojo arba šiuo metu vartoja į veną leidžiamų bisfosfonatų, jeigu įmanoma, reikia vengti invazinių dantų procedūrų (žr. 4.8 skyrių).

### Užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas (ULES)

Pagrindinio III fazės MGTŽV sergančių pacientų tyrimo metu pranešimų apie ULES atvejus negauta. Kitų tyrimų metu gauta pranešimų apie ULES atsiradimą pacientams, kurie buvo gydomi vien afliberceptu arba juo ir kartu kitais chemoterapiniais preparatais (žr. 4.8 skyrių).

ULES gali pasireikšti psichinės būklės pokyčiais, traukuliais, pykinimu, vėmimu, galvos skausmu ar regos sutrikimais. ULES diagnozė patvirtinama atlikus branduolinio magnetinio rezonanso (BMR) tyrimą.

Jei pacientui atsiranda ULES, gydymą afliberceptu būtina nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

### Senyvi pacientai

Senyviems pacientams ( $\geq 65$  metų) buvo didesnė viduriavimo, svaigulio, astenijos, kūno svorio mažėjimo ir dehidratacijos rizika. Rekomenduojamas atidus paciento būklės stebėjimas, kad būtų galima greitai nustatyti ir gydyti viduriavimo ir dehidratacijos požymius bei simptomus ir taip sumažinti galimą riziką (žr. 4.8 skyrių).

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gydymą afliberceptu yra labai nedaug. Aflibercepto dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

### Funkcinė būklė ir gretutinės ligos

Pacientams, kurių ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcinės būklės įvertinimas yra  $\geq 2$  ar kurie serga kitomis reikšmingomis ligomis, gali būti didesnė blogų klinikinių baigčių rizika, todėl juos būtina atidžiai stebėti, kad būtų galima anksti nustatyti klinikinės būklės blogėjimą.

### Vartojimas į stiklakūnį ne pagal indikacijas

ZALTRAP yra hiperosmosinis tirpalas, kuris nėra sukurtas taip, kad būtų suderinamas su vidine akies terpe. ZALTRAP leisti į stiklakūnį negalima (žr. 4.3 skyrių).

### ZALTRAP sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato flakone yra iki 22 mg natrio, tai atitinka 1,1 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Populiacijos farmakokinetikos analizės ir kelių tyrimų duomenų palyginimo metu farmakokinetinės aflibercepto ir FOLFIRI preparatų sąveikos nenustatyta.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Vaisingo amžiaus moterys / Moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti gydymo ZALTRAP laikotarpiu nepastoti, be to, jas reikia informuoti apie galimą žalą vaisiui. ZALTRAP gydomos vaisingo amžiaus moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 3 mėnesius po paskutinės dozės suvartojimo.

### Nėštumas

Duomenų apie aflibercepto vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Angiogenezė yra kritinis vaisiaus vystymosi etapas, todėl po ZALTRAP pavartojimo pasireiškiantis angiogenezės slopinimas gali sukelti nepageidaujamą poveikį nėštumo eigai. ZALTRAP nėštumo laikotarpiu galima vartoti tik tuo atveju, jei galima nauda yra didesnė už galimą riziką. Jeigu pacientė gydymo ZALTRAP laikotarpiu pastoja, ją reikia informuoti apie galimą žalą vaisiui.

### Žindymas

ZALTRAP poveikio pieno susidarymui, aflibercepto buvimo motinos piene ar poveikio krūtimi maitinamam vaikui tyrimų neatlikta.

Nežinoma, ar afliberceptas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo ZALTRAP.

### Vaisingumas

Remiantis tyrimų su beždžionėmis metu gautais duomenimis, tikėtina, kad gydymo afliberceptu metu gali sumažėti vyrų ir moterų vaisingumas (žr. 5.3 skyrių).

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ZALTRAP gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jei pacientui atsiranda simptomų, kurie veikia regą arba gebėjimą susikaupti ar reaguoti, jam būtina patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų (žr. 4.8 skyrių).

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Gydymo ZALTRAP derinyje su FOLFIRI saugumas tirtas III fazės tyrimo metu analizuojant 1216 pacientų, sirgusių jau gydytu metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, duomenis (611 pacientų kas dvi savaites (vienas ciklas) buvo infuzuojama 4 mg/kg kūno svorio ZALTRAP dozė, 605 pacientų vartojo placebo/FOLFIRI). ZALTRAP/FOLFIRI vartojimo ciklą skaičiaus mediana buvo 9.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (bet kokio laipsnio, dažnis  $\geq 20\%$ ) pacientams, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, atsiradusios mažiausiai 2% dažniau, nei gydytiems naudojant placebo/FOLFIRI schemą, buvo (dažnio mažėjimo tvarka) leukopenija, viduriavimas, neutropenija, proteinurija, aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas, stomatitas, nuovargis, trombocitopenija, alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas, hipertenzija, kūno svorio sumažėjimas, apetito sumažėjimas, epistaksė, pilvo skausmas, disfonija, kreatinino kiekio serume padidėjimas ir galvos skausmas (žr. 1 lentelę).

Dažniausios 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (dažnis  $\geq 5\%$ ), atsiradusios mažiausiai 2% dažniau, nei gydytiems naudojant placebo/FOLFIRI schemą, buvo (dažnio mažėjimo tvarka) neutropenija, viduriavimas, hipertenzija, leukopenija, stomatitas, nuovargis, proteinurija ir astenija (žr. 1 lentelę).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti gydymą  $\geq 1\%$  pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, buvo kraujagyslių ligos (3,8%), įskaitant hipertenziją (2,3%), infekcijos (3,4%), astenija ar nuovargis (1,6%, 2,1%), viduriavimas (2,3%), dehidratacija (1%), stomatitas (1,1%), neutropenija (1,1%), proteinurija (1,5%) ir plaučių embolija (1,1%).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos ir nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys, atsiradę pacientams, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, palyginti su pacientais, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą, išvardyti 1 lentelėje ir suskirstyti pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. 1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra priskiriamos tiek prie visų nepageidaujamų klinikinių reakcijų, tiek prie laboratorinių tyrimų rodmenų pakitimų, kurie pasireiškia  $\geq 2\%$  didesniu dažniu (visų sunkumo laipsnių) vartojančiųjų afliberceptą grupėje, palyginti su vartojančiųjų placebo grupe, MGTŽV tyrimo metu, įskaitant ribinės reikšmės neviršijusias, bet VEGF (angl. *Vascular endothelial growth factor*) blokatorių klasei priskiriamas reakcijas, kurios buvo nustatytos bent vieno aflibercepto klinikinio tyrimo metu. Nepageidaujamų reakcijų sunkumas suskirstytas pagal NCI CTC (ang. *National Cancer Institut Common Toxicity Criteria*) 3.0 versiją ( $\geq 3$  laipsnio = G $\geq 3$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis remiasi duomenimis apie bet kokio laipsnio atvejus ir apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $<1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $<1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $<1/1\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, atsiradusios pacientams, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą MGTŽV tyrimo metu

| Organų sistemų klasė<br>Dažnio kategorija     | Nepageidaujamos reakcijos                                                     |                                                                     |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                               | Bet kokio laipsnio                                                            | $\geq 3$ laipsnio                                                   |
| <b>Infekcijos ir infestacijos</b>             |                                                                               |                                                                     |
| Labai dažni                                   | Infekcija (1)                                                                 | Infekcija (1)                                                       |
| Dažni                                         | Neutropeninė infekcija/sepsis (1)<br>Šlapimo takų infekcija<br>Nazofaringitas | Neutropeninė infekcija/sepsis (1)                                   |
| Nedažni                                       |                                                                               | Šlapimo takų infekcija                                              |
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b> |                                                                               |                                                                     |
| Labai dažni                                   | Leukopenija (2)<br>Neutropenija (1),(2)<br>Trombocitopenija (2)               | Leukopenija (2)<br>Neutropenija (2)                                 |
| Dažni                                         | Febrili neutropenija                                                          | Febrili neutropenija<br>Trombocitopenija (2)                        |
| <b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>           |                                                                               |                                                                     |
| Dažni                                         | Jautrumo padidėjimas (1)                                                      |                                                                     |
| Nedažni                                       |                                                                               | Jautrumo padidėjimas (1)                                            |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>      |                                                                               |                                                                     |
| Labai dažni                                   | Apetito sumažėjimas<br>Kūno svorio sumažėjimas                                |                                                                     |
| Dažni                                         | Dehidratacija (1)                                                             | Dehidratacija (1)<br>Apetito sumažėjimas<br>Kūno svorio sumažėjimas |

| Organų sistemų klasė<br>Dažnio kategorija                             | Nepageidaujamos reakcijos                                                                                       |                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Bet kokio laipsnio                                                                                              | ≥3 laipsnio                                                                                            |
| <b>Širdies sutrikimai</b>                                             |                                                                                                                 |                                                                                                        |
| Nedažni                                                               | Širdies nepakankamumas                                                                                          |                                                                                                        |
| Reti                                                                  | Išstūmimo frakcijos sumažėjimas                                                                                 |                                                                                                        |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                                      |                                                                                                                 |                                                                                                        |
| Labai dažni                                                           | Galvos skausmas                                                                                                 |                                                                                                        |
| Dažni                                                                 |                                                                                                                 | Galvos skausmas                                                                                        |
| Nedažni                                                               | <u>ULES (1), (4)</u>                                                                                            | <u>ULES (1), (4)</u>                                                                                   |
| <b>Kraujagyslių sutrikimai</b>                                        |                                                                                                                 |                                                                                                        |
| Labai dažni                                                           | Hipertenzija (1)<br>Hemoragija (1)                                                                              | Hipertenzija                                                                                           |
| Dažni                                                                 | Arterijų tromboembolija (1)<br>Venų tromboembolija (1)                                                          | Arterijų tromboembolija (1)<br>Venų tromboembolija (1)<br>Hemoragija (1)                               |
| Dažnis nežinomas                                                      | Aneurizmos ir arterijų disekacijos                                                                              |                                                                                                        |
| <b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b> |                                                                                                                 |                                                                                                        |
| Labai dažni                                                           | Dispėja<br>Epistaksė<br>Disfoniya                                                                               |                                                                                                        |
| Dažni                                                                 | Burninės ryklės dalies skausmas<br>Rinorėja                                                                     |                                                                                                        |
| Nedažni                                                               |                                                                                                                 | Dispėja<br>Epistaksė<br>Disfoniya<br>Burninės ryklės dalies skausmas                                   |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                                   |                                                                                                                 |                                                                                                        |
| Labai dažni                                                           | Viduriavimas (1)<br>Stomatitas<br>Pilvo skausmas<br>Viršutinės pilvo dalies skausmas                            | Viduriavimas (1)<br>Stomatitas                                                                         |
| Dažni                                                                 | Tiesiosios žarnos hemoragija<br>Fistulė (1)<br>Aftinis stomatitas<br>Hemorojus<br>Proktalgija<br>Dantų skausmas | Pilvo skausmas<br>Viršutinės pilvo dalies skausmas                                                     |
| Nedažni                                                               | VT perforacija (1)                                                                                              | VT perforacija (1)<br>Tiesiosios žarnos hemoragija<br>Fistulė (1)<br>Aftinis stomatitas<br>Proktalgija |

| Organų sistemų klasė<br>Dažnio kategorija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Nepageidaujamos reakcijos                                    |                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Bet kokio laipsnio                                           | ≥3 laipsnio                                                  |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                              |                                                              |
| Labai dažni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | AST aktyvumo padidėjimas (2)<br>ALT aktyvumo padidėjimas (2) |                                                              |
| Dažni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                              | AST aktyvumo padidėjimas (2)<br>ALT aktyvumo padidėjimas (2) |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                              |                                                              |
| Labai dažni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Delnų-pačių eritrodizestezijs sindromas                      |                                                              |
| Dažni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Odos hiperpigmentacija                                       | Delnų-pačių eritrodizestezijs sindromas                      |
| Nedažni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Žaizdų gijimo sutrikimas (1)                                 | Žaizdų gijimo sutrikimas (1)                                 |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                              |                                                              |
| Nedažni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Žandikaulio osteonekrozė (ŽO)                                |                                                              |
| <b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                              |                                                              |
| Labai dažni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Proteinurija (1),(3)<br>Kreatinino kiekio serume padidėjimas |                                                              |
| Dažni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                              | Proteinurija (1),(3)                                         |
| Nedažni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nefrozinis sindromas (1)<br>Trombinė mikroangiopatija (1)    | Nefrozinis sindromas (1)<br>Trombinė mikroangiopatija (1)    |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                              |                                                              |
| Labai dažni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Asteninės būsenos                                            | Asteninės būsenos                                            |
| Pastaba. Nepageidaujamos reakcijos raportuotos naudojant MedDRA versiją MEDDRA13.1 ir suskirstytos pagal sunkumą naudojant NCI CTC 3.0 versiją<br>(1) Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ šiame skyriuje<br>(2) Remiantis laboratorinių tyrimų rodmenimis (procentinė dalis paskaičiuota vertinant pacientų, kuriems buvo atlikti laboratoriniai tyrimai, duomenis)<br>(3) Klinikinių ir laboratorinių duomenų kompiliacija<br>(4) MGTŽV tyrimo metu pranešimų negauta. Vis dėlto buvo pranešta, kad ULES pasireiškė pacientams, kuriems kituose tyrimuose buvo taikyta monoterapija afliberceptu arba afliberceptas buvo vartotas kartu su kitokia nei gydymas FOLFIRI chemoterapija. |                                                              |                                                              |

Pagrindinio MGTŽV tyrimo metu  $\geq 20\%$  pacientų atsirado anemija, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, alopecija, šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas ir hiperbilirubinemija. Tokie rodmenys visose grupėse buvo panašūs: vertinant pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, rodmenis, dažnis nebuvo  $\geq 2\%$  didesnis, palyginti su kitų grupių duomenimis.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Hemoragija*

ZALTRAP gydomiems pacientams padidėja hemoragijos, įskaitant sunkius ir kartais mirtinus hemoragijos atvejus, riziką. Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu kraujavimo/hemoragijos epizodų (bet kokio laipsnio) atsirado 37,8% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 19,0% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. Dažniausiai pasireiškusi kraujavimo forma buvo nedidelė (1-2 laipsnio) epistaksė, kuri

pasireiškė 27,7% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą. 3-4 laipsnio hemoragija, įskaitant VT hemoragiją, hematuriją ir hemoragiją po procedūros, atsirado 2,9% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 1,7% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. Kitų tyrimų metu ZALTRAP gydytiems pacientams atsirado sunki hemoragija į kaukolės ertmę ir plaučių hemoragija/hemoptizė, įskaitant mirtinus atvejus (žr. 4.4 skyrių).

#### *Virškinimo trakto perforacija*

ZALTRAP gydomiems pacientams buvo VT perforacijos atvejų, įskaitant mirtiną VT perforaciją. Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu VT perforacija (bet kokio laipsnio) atsirado 3 iš 611 pacientų (0,5%), kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 3 iš 605 pacientų (0,5%), kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. 3-4 laipsnio VT perforacijos reiškinių iš viso atsirado 3 pacientams (0,5%), kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 2 pacientams (0,3%), kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. Trijų III fazės kontroliuojamų klinikinių tyrimų (gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, kasos ir plaučių vėžiu sergančių pacientų) metu VT perforacija (bet kokio laipsnio) atsirado 0,8% ZALTRAP gydytų pacientų ir 0,3% placebo vartojusių pacientų. 3-4 laipsnio VT perforacija atsirado 0,8% ZALTRAP gydytų pacientų ir 0,2% placebo vartojusių pacientų (žr. 4.4 skyrių).

#### *Fistulių atsiradimas*

ZALTRAP gydytiems pacientams atsirado su VT susijusių ir su VT nesusijusių fistulių. Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu fistulių (analinių, enterovezikalinių, enterokutaninių, kolovaginalinių bei žarnyno) atsirado 9 iš 611 pacientų (1,5%), kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 3 iš 605 pacientų (0,5%), kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. 3 laipsnio VT fistulių atsirado 2 ZALTRAP gydytiems pacientams (0,3%) ir 1 placebo vartojusiam pacientui (0,2%). Visų trijų III fazės placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų (pacientų, sergančių gaubtinės ir tiesiosios žarnos, kasos ir plaučių vėžiu, populiacijos) duomenimis, fistulių atsiradimo dažnis (visų sunkumo laipsnių) pacientams, vartojusiems ZALTRAP, buvo 1,1%, o pacientams, vartojusiems placebo – 0,2%. Trečiojo ar ketvirtojo (3-4) sunkumo laipsnio fistulės pasireiškė 0,2% pacientų, vartojusių ZALTRAP ir 0,1% pacientų, vartojusių placebo (žr. 4.4 skyrių).

#### *Hipertenzija*

Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu hipertenzija (bet kokio laipsnio) atsirado 41,2% ZALTRAP/FOLFIRI gydytų pacientų ir 10,7% placebo/FOLFIRI vartojusių pacientų. Pacientams, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, nustatytas 3-4 laipsnio hipertenzijos (įskaitant hipertenziją ir vieną pirminės hipertenzijos atvejį) rizikos padidėjimas. 3 laipsnio hipertenzija (dėl kurios reikėjo koreguoti antihipertenzinį gydymą ar pradėti gydyti daugiau kaip vienu vaistiniu preparatu) atsirado 1,5% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą, ir 19,1% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą. 4 laipsnio hipertenzija (hipertenzinė krizė) atsirado 1 pacientui (0,2%), kuris buvo gydomas naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą. Iš pacientų, kuriems gydymo naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą metu pasireiškė 3-4 laipsnio hipertenzija, 54% toks poveikis pasireiškė pirmųjų dviejų gydymo ciklų metu (žr. 4.4 skyrių).

#### *Tromboziniai ir emboliniai reiškiniai*

##### Arterijų tromboembolijos reiškiniai

Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu, ATR (įskaitant praeinančią smegenų išemijos priepuolį, smegenų kraujagyslių įvykį, krūtinės anginą, intrakardinę trombozę, miokardo infarktą, arterijų emboliją ir išeminį kolitą) atsirado 2,6% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 1,5% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. 3-4 laipsnio reiškinių atsirado 11 pacientų (1,8%), kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 3 pacientams (0,5%), kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. Visų trijų III fazės placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų (pacientų, sergančių gaubtinės ir tiesiosios žarnos, kasos ir plaučių vėžiu, populiacijos) duomenimis, ATR atsiradimo dažnis (visų sunkumo laipsnių) pacientams, vartojusiems ZALTRAP, buvo 2,3%, o pacientams, vartojusiems placebo – 1,7%. Trečiojo ar

ketvirtąjį (3–4) sunkumo laipsnio ATR pasireiškė 1,7% pacientų, vartojusių ZALTRAP ir 1% pacientų, vartojusių placebo (žr. 4.4 skyrių).

#### *Venų tromboembolijos reiškinių*

VTR priklauso giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija. Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu bet kokio laipsnio VTR atsirado 9,3% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 7,3% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. 3-4 laipsnio VTR atsirado 7,9% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 6,3% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. Plaučių embolija atsirado 4,6% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 3,5% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. Trijų III fazės kontroliuojamų klinikinių tyrimų (gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, kasos ir plaučių vėžiu sergančių pacientų) metu VTR (bet kokio laipsnio) atsirado 7,1% ZALTRAP gydytų pacientų ir 7,1% placebo vartojusių pacientų.

#### *Proteinurija*

Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu, proteinurija (vertinta sukompiliavus klinikinius ir laboratorinius duomenis) atsirado 62,2% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 40,7% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. 3-4 laipsnio proteinurija atsirado 7,9% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 1,2% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. Nefrozinis sindromas atsirado 2 pacientams (0,5%), kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir neatsirado nė vienam pagal placebo/FOLFIRI schemą gydytam pacientui. Vienam pacientui, kuris buvo gydomas naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą ir kuriam buvo proteinurija ir hipertenzija, diagnozuota trombinė mikroangiopatija (TMA). Visų trijų III fazės placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų (pacientų, sergančių gaubtinės ir tiesiosios žarnų, kasos ir plaučių vėžiu, populiacijos) duomenimis, nefrozinio sindromo atsiradimo dažnis pacientams, vartojusiems ZALTRAP, buvo 0,5%, o pacientams, vartojusiems placebo – 0,1% (žr. 4.4 skyrių).

#### *Neutropenija ir neutropeninės komplikacijos*

Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu neutropenija (bet kokio laipsnio) atsirado 67,8% ZALTRAP/FOLFIRI gydytų pacientų ir 56,3% placebo/FOLFIRI gydytų pacientų. 3-4 laipsnio neutropenija atsirado 36,7% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 29,5% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. Dažniausia 3-4 laipsnio neutropeninė komplikacija buvo febrili neutropenija, atsiradusi 4,3% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 1,7% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. 3-4 laipsnio neutropeninė infekcija/sepsis atsirado 1,5% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 1,2% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą (žr. 4.4 skyrių).

#### *Infekcijos*

Infekcija, įskaitant šlapimo takų infekciją, nazofaringitą, viršutinių kvėpavimo takų infekciją, pneumoniją, kateterio vietos infekciją ir dantų infekciją, dažniau atsirado pagal ZALTRAP/FOLFIRI schemą gydytiems pacientams (bet kokio laipsnio - 46,2%, 3-4 laipsnio – 12,3%), nei pagal placebo/FOLFIRI schemą gydytiems pacientams (bet kokio laipsnio – 32,7%, 3-4 laipsnio – 6,9%).

#### *Viduriavimas ir dehidratacija*

Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu viduriavimas (bet kokio laipsnio) atsirado 69,2% pacientų, gydytų ZALTRAP/FOLFIRI, ir 56,5% pacientų, gydytų placebo/FOLFIRI. Dehidratacija (bet kokio laipsnio) atsirado 9,0% pacientų, gydytų ZALTRAP/FOLFIRI, ir 3,0% pacientų, gydytų placebo/FOLFIRI. 3-4 laipsnio viduriavimas atsirado 19,3% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 7,8% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. 3-4 laipsnio dehidratacija atsirado 4,3% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 1,3% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą (žr. 4.4 skyrių).

#### *Padidėjusio jautrumo reakcijos*

Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų atsirado 0,3% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 0,5% pacientų, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą (žr. 4.4 skyrių).

#### *Žaizdų gijimo sutrikimas*

Gydymas ZALTRAP yra susijęs su galimu žaizdų gijimo blogėjimu (gali pasireikšti žaizdos atsivėrimas ar anastomozės nesandarumas). Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu žaizdų gijimas sutriko 3 pacientams (0,5%), kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir 5 pacientams (0,8%), kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą. 3 laipsnio žaizdų gijimo sutrikimas atsirado 2 pacientams (0,3%), kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, ir neatsirado nė vienam pacientui, kuris buvo gydomas naudojant placebo/FOLFIRI schemą. Visų trijų III fazės placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų (pacientų, sergančių gaubtinės ir tiesiosios žarnų, kasos ir plaučių vėžiu, populiacijos) duomenimis, žaizdų gijimo sutrikimo dažnis (visų sunkumo laipsnių) pacientams, vartojusiems ZALTRAP, buvo 0,5%, o pacientams, vartojusiems placebo – 0,4%. Trečiojo ar ketvirtojo (3–4) sunkumo laipsnio žaizdų gijimo sutrikimas pasireiškė 0,2% pacientų, gydytų ZALTRAP, pacientams vartojusiems placebo – nepasireiškė (žr. 4.4 skyrių).

#### *Užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas (ULES)*

Pagrindinio III fazės MGTŽV tyrimo metu pranešimų apie ULES atvejus negauta. Kitų tyrimų metu pranešta apie ULES atsiradimą pacientams, kurie buvo gydomi vien ZALTRAP (0,5%) arba juo ir kartu kitais chemoterapiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių).

#### *Papildomos nepageidaujamos reakcijos ir nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys (bet kokio laipsnio), $\geq 5\%$ dažniau atsiradę pacientams, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, palyginti su pacientais, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą*

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos ir nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys (bet kokio laipsnio),  $\geq 5\%$  dažniau atsiradę pacientams, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, palyginti su pacientais, kurie buvo gydomi naudojant placebo/ZALTRAP schemą (mažėjančio dažnio tvarka): leukopenija (78,3% ir 72,4% - bet kokio laipsnio, 15,6% ir 12,2% - 3-4 laipsnio), AST aktyvumo padidėjimas (57,5% ir 50,2% - bet kokio laipsnio, 3,1% ir 1,7% - 3-4 laipsnio), stomatitas (50,1% ir 32,9% - bet kokio laipsnio, 12,8% ir 4,6% - 3-4 laipsnio), nuovargis (47,8% ir 39,0% - bet kokio laipsnio, 12,6% ir 7,8% - 3-4 laipsnio), trombocitopenija (47,4% ir 33,8% - bet kokio laipsnio, 3,3% ir 1,7% - 3-4 laipsnio), ALT aktyvumo padidėjimas (47,3% ir 37,1% - bet kokio laipsnio, 2,7% ir 2,2% - 3-4 laipsnio), apetito sumažėjimas (31,9% ir 23,8% - bet kokio laipsnio, 3,4% ir 1,8% - 3-4 laipsnio), kūno svorio sumažėjimas (31,9% ir 14,4% - bet kokio laipsnio, 2,6% ir 0,8% - 3-4 laipsnio), disfonija (25,4% ir 3,3% - bet kokio laipsnio, 0,5% ir – 0 - 3-4 laipsnio), galvos skausmas (22,3% ir 8,8% - bet kokio laipsnio, 1,6% ir 0,3% - 3-4 laipsnio), astenija (18,3% ir 13,2% - bet kokio laipsnio, 5,1% ir 3,0% - 3-4 laipsnio), delnų-pačių eritrodizestezijs sindromas (11,0% ir 4,3% - bet kokio laipsnio, 2,8% ir 0,5% - 3-4 laipsnio) ir odos hiperpigmentacija (8,2% ir 2,8% - bet kokio laipsnio, 0 ir 0 - 3-4 laipsnio).

#### Vaikų populiacija

Vaistinio preparato saugumas vaikų populiacijos pacientams nenustatytas.

#### Kitos ypatingos pacientų populiacijos

##### *Senyvi pacientai*

Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu iš 611 pacientų, kurie buvo gydomi naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą, 172 (28,2%) buvo  $\geq 65$  ir  $< 75$  metų, o 33 (5,4%) -  $\geq 75$  metų. Senyviems ( $\geq 65$  metų) pacientams nepageidaujamų reakcijų rizika yra didesnė. Viduriavimo, svaigulio, astenijos, kūno svorio mažėjimo ir dehidratacijos dažnis senyviems pacientams buvo  $\geq 5\%$  didesnis, palyginti su jaunesniais pacientais. Senyvus pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda viduriavimas ir galima dehidratacija (žr. 4.4 skyrių).

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Išanalizavus trijų III fazės placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu ZALTRAP vartojusių pacientų duomenis, nustatyta, kad pacientams, kuriems prieš gydymą buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (N=352), pasireiškusios neapgeidaujamos reakcijos buvo panašios į atsiradusias pacientams, kuriems inkstų funkcijos sutrikimo nebuvo (N=642). ZALTRAP buvo gydyta nedaug pacientų, kuriems prieš gydymą buvo vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (N=49). Tokiems pacientams su inkstais nesusijusių reiškinių dažnis buvo panašus, palyginti su pacientais, kuriems inkstų funkcijos sutrikimo nebuvo, išskyrus nustatytą >10% didesnę dehidratacijos (bet kokio laipsnio) dažnį (žr. 4.4 skyrių).

### Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant bet kokių gydomąjį poveikį sukeliančių baltymų, gydymo ZALTRAP metu gali pasireikšti imunogeninis poveikis.

Visų klinikinių onkologijos tyrimų metu tiriant vaistinių preparatų antikūnų (VPA) kiekį, nedidelio VPA titro reakcija (po gydymo pradžios) panašiai dažnai atsirado ir placebo, ir ZALTRAP vartojusiems pacientams (atitinkamai 3,3% ir 3,8%). Didelio titro aflibercepto antikūnų reakcijos neatsirado nė vienam pacientui. Septyniolikai (17) ZALTRAP gydytų pacientų (1,6 %) ir dviem (2) placebo gydytiems pacientams (0,2%) buvo teigiamas ir neutralizuojančių antikūnų mėginys. Pagrindinio MGTŽV pacientų tyrimo metu teigiama VPA tyrimo reakcija dažniau atsirado pacientams, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą [18/526 (3,4%)], palyginti su pacientais, kurie gydyti naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą [8/521 (1,5%)]. Pagrindinio MGTŽV tyrimo metu teigiami neutralizuojamųjų antikūnų mėginio rezultatai buvo dažnesni pacientams, kurie buvo gydomi naudojant placebo/FOLFIRI schemą [2/526 (0,38%)], palyginti su pacientais, kurie gydyti naudojant ZALTRAP/FOLFIRI schemą [1/521 (0,19%)]. Pacientų, kurių imunogeniškumo mėginys buvo teigiamas, organizme aflibercepto farmakokinetinės savybės nepakito.

Atsižvelgiant į panašius VPA mėginio rezultatus placebo ir ZALTRAP vartojusiems pacientams, tikėtina, kad tikrasis imunogeninės reakcijos vartojant ZALTRAP dažnis yra mažesnis, nei nustatytas minėtų mėginių metu.

Su imunogenine reakcija susiję duomenys labai priklauso nuo tyrimo jautrumo ir specifiškumo. Be to, mėginių metu nustatytam teigiamos antikūnų reakcijos dažniui įtaką gali daryti keli veiksniai, įskaitant darbą su mėginiu, mėginio ėmimo laiką, kitus vartojamus vaistinius preparatus ir kitas ligas. Dėl šių priežasčių antikūnų atsiradimo dažnio vartojant ZALTRAP ir kitus vaistinius preparatus palyginimas gali būti klaidinantis.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Duomenų apie didesnėmis nei 7 mg/kg kūno svorio kas 2 savaites ar 9 mg/kg kūno svorio kas 3 savaites dozėmis vartojamo aflibercepto saugumą nėra. Vartojant minėtas dozes atsiradusios nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į nustatytas vartojant gydomąją dozę.

ZALTRAP perdozavimo atveju specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju reikia skirti tinkamą palaikomąjį gydymą, ypač atkreipiant dėmesį į hipertenzijos bei proteinurijos stebėjimą ir gydymą. Pacientui būtina atidi medicininė priežiūra stebint, ar neatsiranda bet kokių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.8 skyrių).

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti antinavikiniai vaistai, ATC kodas – L01XX44.

#### Veikimo mechanizmas

Kraujagyslių endotelio augimo faktorius A ir B (angl. *Vascular endothelial growth factor A and B*, VEGF-A, VEGF-B) ir placentos augimo faktorius (angl. *placental growth factor*, PlGF) yra VEGF angiogeninių faktorių grupės nariai, kurie endotelio ląstelėse gali veikti kaip stiprų poveikį sukeliantys mitogeniniai, chemotaksiniai ir kraujagyslių laidumą veikiantys faktoriai. VEGF-A veikia per dvi receptoriaus tirozino kinazės VEGFR-1 ir VEGFR-2, kurių yra endotelių ląstelių paviršiuje. PlGF ir VEGF-B jungiasi tik prie VEGFR-1, kurių yra ir leukocitų paviršiuje. VEGF-A sukeliamas per stiprus šių receptorių suaktyvinimas gali sukelti patologinę neovaskuliarizaciją ir per didelį kraujagyslių pralaidumą. PlGF taip pat yra susijęs su patologine neovaskuliarizacija ir uždegimo ląstelių patekimu į naviką.

Afliberceptas, mokslinėje literatūroje dar vadinamas VEGF TRAP, yra rekombinacinis sulietas baltymas, kurį sudaro žmogaus VEGF receptorių 1 ir 2 ekstraceliulinės srities VEGF dalis, sulietas su žmogaus IgG1 Fc dalimi. Afliberceptas gaminamas DNR rekombinantinės technologijos būdu kininių žiurkėnų patelių kiaušidžių (KŽK) K-1 žinduolių ekspresinėje sistemoje. Afliberceptas yra dimerinis glikoproteinas, kurio baltymo molekulinė masė yra 97 kilodaltonai (kDa) ir kurio sudėtyje yra glikozilinė dalis, sudaranti 15% nuo bendrosios molekulinės masės (bendroji molekulinė masė yra 115 kDa).

Afliberceptas veikia kaip tirpus receptorius – „jaukas“, kuris jungiasi prie VEGF-A (jungimosi afinitetas yra didesnis nei natūralių receptorių) bei susijusių ligandų PlGF ir VEGF-B. Veikdamas kaip ligandus sulaikanti sistema, afliberceptas neleidžia endogeniniams ligandams jungtis prie jų atpažįstamų receptorių ir todėl blokuojamas receptoriaus sukeliamas signalo perdavimas.

Afliberceptas blokuoja VEGF receptorių aktyvinimą ir endotelio ląstelių proliferaciją, todėl slopinamas naujų kraujagyslių, naviko audinius aprūpinančių deguonimi ir maistinėmis medžiagomis, augimas.

Afliberceptas jungiasi prie žmogaus VEGF-A (pusiausvyros disociacijos konstanta  $K_D$  yra 0,5 pM VEGF-A<sub>165</sub> ir 0,36 pM VEGF-A<sub>121</sub>), žmogaus PlGF ( $K_D$  39 pM PlGF-2) ir žmogaus VEGF-B ( $K_D$  1,92 pM), susidaro stabilus inertiškas kompleksas, kurio biologinio aktyvumo nenustatyta.

#### Farmakodinaminis poveikis

Afliberceptas pelėms, kurioms buvo persodintas ksenogeninis ar alogeninis navikas, slopino įvairių tipų vėžio augimą.

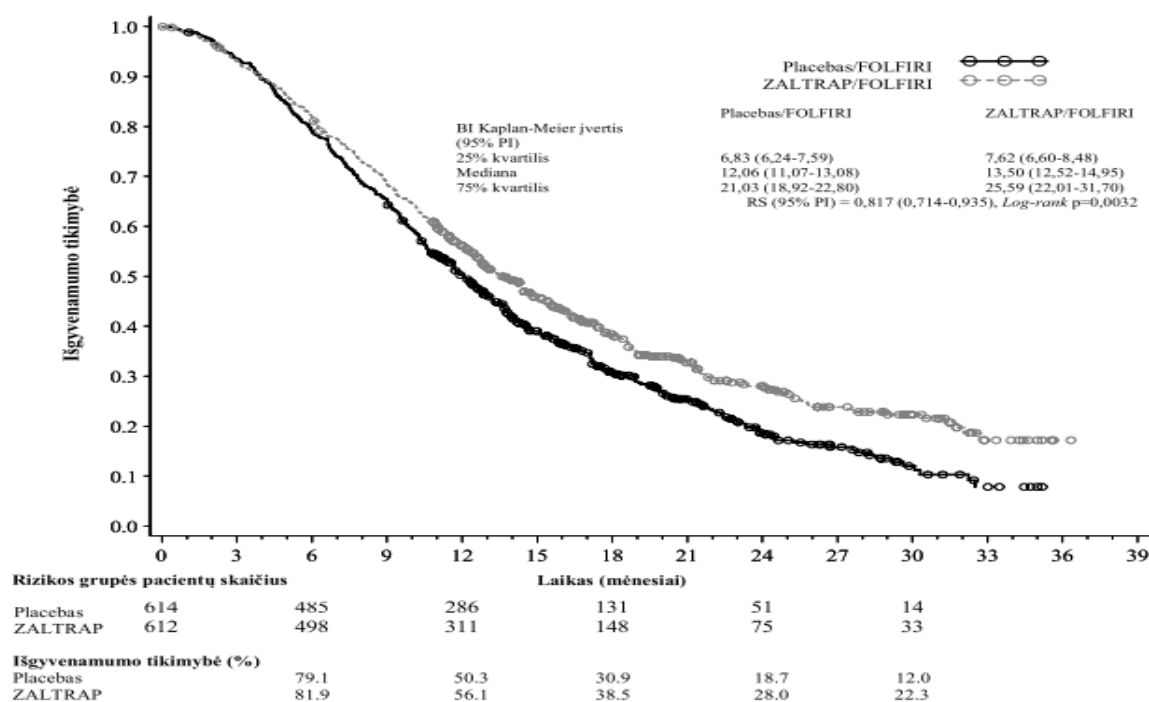
#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ZALTRAP veiksmingumas ir saugumas analizuotas atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuoto tyrimo, kuriame dalyvavo metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sirgę ir anksčiau oksaliplatina paremta chemoterapija su bevacizumabu arba be jo gydyti pacientai, metu. Iš viso 1226 pacientai buvo suskirstyti į atsitiktines imtis (santykiu 1:1) ir vartojo arba ZALTRAP (N=612; 4 mg/kg kūno svorio dozė, kuri 1 dieną buvo infuzuojama į veną per 1 valandą) arba placebo (N=614), kartu buvo vartojama 5-fluorouracilo ir irinotekano [FOLFIRI: 1 dieną tuo pačiu metu, naudojant Y tipo infuzinę sistemą, per 90 minučių į veną infuzuojama 180 mg/m<sup>2</sup> irinotekano dozė ir per 2 valandas - 400 mg/m<sup>2</sup> folino rūgšties (dl raceminio preparato) dozė, po to į veną sušvirkščinama 400 mg/m<sup>2</sup> smūginė 5-FU dozė ir 46 valandas nuolatinės infuzijos būdu infuzuojama 2400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU dozė]. Abiejose grupėse gydymo ciklai buvo kartojami kas 2 savaites. Pacientai buvo gydomi tol, kol liga pradėdavo progresuoti ar pasireikšdavo nepriimtinas toksinis poveikis. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas. Priskyrimas gydymo grupei buvo stratifikuojamas pagal ECOG funkcinę būklę (0 arba 1 arba 2) ir pagal ankstesnį gydymą bevacizumabu (taip arba ne).

Demografiniai duomenys (amžius, rasė, ECOG funkcinė būklė ir ankstesnis gydymas bevacizumabu) gydymo grupėse buvo labai panašūs. 1226 tyrimo metu į atsitiktines imtis suskirstytų pacientų amžiaus mediana buvo 61 metai, 58,6% buvo vyrai, 97,8% pradinis ECOG funkcinės būklės (FB) įvertinimas buvo 0 arba 1 ir 2,2% pradinis ECOG funkcinės būklės (FB) įvertinimas buvo 2. Iš 1226 į atsitiktines imtis suskirstytų pacientų, kurių metastazavusi/progresavusi liga jau buvo gydyta oksaliplatina paremta chemoterapija, 89,4% ir 90,2% buvo gydomi naudojant atitinkamai placebo/FOLFIRI ir ZALTRAP/FOLFIRI schemą. Maždaug 10% pacientų (10,4% ir 9,8%, gydytų naudojant atitinkamai placebo/FOLFIRI ir ZALTRAP/FOLFIRI schemą) anksčiau buvo skirta oksaliplatina paremta adjuvantinė chemoterapija ir ligos progresavimas pasireiškė adjuvantinės chemoterapijos metu ar per 6 mėnesius po jos pabaigos. Oksaliplatina paremtos chemoterapijos metu 373 pacientai (30,4%) kartu vartojo bevacizumabo.

Bendri gydymo veiksmingumo naudojant ZALTRAP/FOLFIRI ir placebo/FOLFIRI schemą rezultatai apibendrinti 1 paveiksle ir 2 lentelėje.

### 1 paveikslas. Bendras išgyvenamumas (mėnesiais), Kaplan-Meier kreivės pagal gydymo grupes (ITT [intent to treat] populiacija)



2 lentelė. Pagrindinės veiksmingumo baigtys<sup>a</sup> (ITT populiacija)

|                                                    | Placebas/FOLFIRI<br>(N=614) | ZALTRAP/FOLFIRI<br>(N=612) |
|----------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| BI                                                 |                             |                            |
| Mirties atvejų skaičius, n (%)                     | 460 (74,9%)                 | 403 (65,8%)                |
| Bendro išgyvenamumo mediana (95% CI)<br>(mėnesiai) | 12,06 (11,07-13,08)         | 13,50 (12,52-14,95)        |
| Stratifikuotas rizikos santykis (95%<br>PI)        | 0,817 (0,714-0,935)         |                            |

|                                                              | <b>Placebas/FOLFIRI<br/>(N=614)</b> | <b>ZALTRAP/FOLFIRI<br/>(N=612)</b> |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Stratifikuotas <i>log-rank</i> testo p rodmuo                | 0,0032                              |                                    |
| IBLP <sup>b</sup>                                            |                                     |                                    |
| Reiškinių skaičius, n (%)                                    | 454 (73,9%)                         | 393 (64,2%)                        |
| IBLP mediana (95% PI) (mėnesiai)                             | 4,67 (4,21-5,36)                    | 6,90 (6,51-7,20)                   |
| Stratifikuotas rizikos santykis (95% PI)                     | 0,758 (0,661-0,869)                 |                                    |
| Stratifikuoto <i>log-rank</i> testo p rodmuo                 | 0,00007                             |                                    |
| Bendras reakcijos dažnis (CR+PR) (95% PI) (%) <sup>c</sup>   | 11,1 (8,5-13,8)                     | 19,8 (16,4-23,2)                   |
| Stratifikuotas <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> testo p rodmuo | 0,0001                              |                                    |

<sup>a</sup> Stratifikuota pagal ECOG funkcinę būklę (0 arba 1 arba 2) ir ankstesnį bevacizumabo vartojimą (taip arba ne)

<sup>b</sup> IBLP (remiantis naviko vertinimu pagal IRC): nustatytas reikšmingumo slenkstis - 0,0001

<sup>c</sup> Bendras objektyvios reakcijos dažnis pagal IRC

Buvo atliktos BI ir IBLP analizės. Buvo pranešta apie mažesnį poveikio BI skaitinės išraiškos dydį gydant pagal ZALTRAP/FOLFIRI schemą pacientus, kurie anksčiau buvo gydyti bevacizumabu, palyginti su pacientais, kurie anksčiau nebuvo gydyti bevacizumabu, negauta gydomojo poveikio įvairiapusiškumo įrodymų (nereikšmingos sąveikos mėginys). Ankstesnės bevacizumabo ekspozicijos duomenų santrauka pateikta 3 lentelėje.

3 lentelė. BI ir IBLP ankstesnės bevacizumabo ekspozicijos metu (ITT populiacija)

|                                                              | <b>Placebas/FOLFIRI<br/>(N=614)</b> | <b>ZALTRAP/FOLFIRI<br/>(N=612)</b> |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| BI                                                           |                                     |                                    |
| Pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti bevacizumabu (n [%])   | 187 (30,5%)                         | 186 (30,4%)                        |
| BI mediana (95% PI) (mėnesiais)                              | 11.7 (9,96 - 13.77)                 | 12.5 (10,78 - 15,47)               |
| Rizikos santykis (95 % PI)                                   | 0,862 (0,676 - 1,100)               |                                    |
| Pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti bevacizumabu (n [%]) | 427 (69.5%)                         | 426 (69.6%)                        |
| BI mediana (95% PI) (mėnesiais)                              | 12.4 (11,17 - 13,54)                | 13,9 (12,72 - 15,64)               |
| Rizikos santykis (95% PI)                                    | 0,788 (0,671 - 0,925)               |                                    |
| IBLP                                                         |                                     |                                    |
| Pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti bevacizumabu (n [%])   | 187 (30,5%)                         | 186 (30,4%)                        |
| IBLP mediana (95% PI) (mėnesiais)                            | 3,9 (3,02 - 4,30)                   | 6,7 (5,75 - 8,21)                  |
| Rizikos santykis (95% PI)                                    | 0,661 (0,512 - 0,852)               |                                    |
| Pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti bevacizumabu (n [%]) | 427 (69,5%)                         | 426 (69,6%)                        |
| IBLP mediana (95% PI) (mėnesiais)                            | 5,4 (4,53 - 5,68)                   | 6,9 (6,37 - 7,20)                  |
| Rizikos santykis (95% PI)                                    | 0,797 (0,679 - 0,936)               |                                    |

<sup>a</sup> Kaip nustatyta naudojant IVRS

Taip pat buvo atliktos BI ir IBLP analizės, atsižvelgiant į funkcinę būklę pagal ECOG skalę. Bendro išgyvenamumo rizikos santykis yra 0,77 (0,64-0,93), kai ECOG funkcinės būklės įvertinimas buvo 0 ir 0,87 (0,71-1,06), kai ECOG funkcinės būklės įvertinimas buvo 1. Išgyvenamumo be ligos progresavimo rizikos santykis yra 0,76 (0,761-0,91), kai ECOG funkcinės būklės įvertinimas buvo 0, ir 0,75 (0,61-0,92), kai ECOG funkcinės būklės įvertinimas buvo 1.

Pacientų (anksčiau gydytų arba negydytų bevacizumabu) *post-hoc* analizės rezultatai (neįtraukiant pacientų, kurių liga progresavo adjuvantinės terapijos metu ar jos 6 mėnesių laikotarpiu, duomenų) analizės rezultatai apibendrinti 4 lentelėje.

4 lentelė. *Post-hoc* analizė, neįtraukiant duomenų pacientų, kuriems taikytas adjuvantinis gydymas<sup>a</sup>

|                                                                                                              | Placebas/FOLFIRI<br>(N=550) | ZALTRAP/FOLFIRI<br>(N=552) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Anksčiau bevacizumabu gydyti pacientai (išskyrus pacientus, kuriems taikytas adjuvantinis gydymas) (n (%))   | 179 (32,5%)                 | 177 (32,1%)                |
| BI mediana (95% CI) (mėnesiai)                                                                               | 11,7 (9,66-13,27)           | 13,8 (11,01-15,87)         |
| Rizikos santykis (95% PI)                                                                                    | 0,812 (0,634-1,042)         |                            |
| IBLP mediana (95% PI) (mėnesiai)                                                                             | 3,9 (3,02-4,30)             | 6,7 (5,72-8,21)            |
| Rizikos santykis (95% PI)                                                                                    | 0,645 (0,498-0,835)         |                            |
| Anksčiau bevacizumabu negydyti pacientai (išskyrus pacientus, kuriems taikytas adjuvantinis gydymas) (n (%)) | 371 (67,5%)                 | 375 (67,9%)                |
| Bendrojo išgyvenamumo mediana (95% CI) (mėnesiai)                                                            | 12,4 (11,17-13,54)          | 13,7 (12,71-16,03)         |
| Rizikos santykis (95% PI)                                                                                    | 0,766 (0,645-0,908)         |                            |
| IBLP mediana (95% PI) (mėnesiai)                                                                             | 5,3 (4,50-5,55)             | 6,9 (6,24-7,20)            |
| Rizikos santykis (95% PI)                                                                                    | 0,777 (0,655-0,921)         |                            |

<sup>a</sup> Kaip nustatyta naudojant IVRS

<sup>b</sup> BI ITT populiacijoje, išskyrus pacientus, kurių liga progresavo per 6 adjuvantinio gydymo mėnesius arba po 6 adjuvantinio gydymo mėnesių, rizikos santykis buvo (95 % PI) 0,78 (nuo 0,68 iki 0,90) [BI mediana (95 % PI) vartojant placebo/FOLFIRI – 11,9 mėnesiai (nuo 10,88 iki 13,01) ir vartojant ZALTRAP/FOLFIRI – 13,8 mėnesiai (nuo 12,68 iki 15,44)].

Bendro išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo analizė kituose pogrupiuose, pacientus suskirsčius pagal amžių (<65, ≥65), lytį, ankstesnį bevacizumabo vartojimą, metastazių tik kepenyse buvimą, buvusią hipertenziją ir pažeistų organų skaičių, parodė, kad gydymasis poveikis, vartojant ZALTRAP/FOLFIRI, yra stipresnis, nei vartojant placebo/FOLFIRI.

Išanalizavus bendrą išgyvenamumą pogrupiuose, nustatyta, kad stabilus palankus poveikis vartojant ZALTRAP/FOLFIRI pasireiškė ir <65 metų, ir ≥65 metų pacientams.

VELOUR tyrimo metu buvo atlikta žvalgomoji biožymenų analizė, apėmusi RAS mutacijos būklės nustatymą 482 iš 1226 pacientų (240 iš aflibercepto grupės ir 242 iš placebo grupės). Pacientų, kurių navikas buvo RAS laukinio tipo, BI RS (95% PI) buvo 0,7 (0,5-1,0), BI mediana buvo 16,0 mėnesių pacientų, gydytų afliberceptu grupėje ir 11,7 mėnesio pacientų, vartojusių placebo grupėje. Atitinkamai pacientų, kuriems buvo RAS mutavusio tipo navikas, BI RS buvo 0,9 (0,7-1,2), BI mediana buvo 12,6 mėnesio aflibercepto grupėje ir 11,2 mėnesio placebo grupėje. Šie duomenys yra žvalgomieji, jų statistinės sąveikos testas buvo nereikšmingas (trūko duomenų gydymo poveikio heterogeniškumui RAS laukinio tipo ir RAS mutavusio tipo pogrupiuose įrodyti).

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ZALTRAP tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gaubtinės ir tiesiosios žarnos adenokarcinomos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Didžioji dalis toliau pateikiamų farmakokinetinių duomenų gauta populiacijos farmakokinetinės analizės tyrimo, kuriame panaudoti 1507 įvairių tipų progresavusiu vėžiu sirgusių pacientų duomenys, metu.

### Absorbcija

Ikiklinikinių navikų modelių tyrimų metu biologinį poveikį sukeliančios aflibercepto dozės atitiko dozes, kurių reikia, kad kraujyje atsirastų laisvo aflibercepto, t. y. kad ne visas afliberceptas būtų prisijungęs prie VEGF. Didinant aflibercepto dozę, su VEGF susijungusio aflibercepto koncentracija kraujyje didėja tol, kol prijungiama didžioji dalis VEGF. Dar labiau didinant aflibercepto dozę, kraujyje didėja laisvo aflibercepto koncentracija (toks didėjimas priklauso nuo dozės), o su VEGF susijungusio aflibercepto koncentracija didėja nedaug.

Pacientams kas dvi savaites į veną infuzuojama 4 mg/kg kūno svorio ZALTRAP dozė, ir tokiu atveju kraujyje būna laisvojo aflibercepto perteklius, lyginant su prie VEGF prisijungusiu afliberceptu.

Kas dvi savaites vartojant rekomenduojamą 4 mg/kg kūno svorio dozę, laisvojo aflibercepto koncentracija prieš antrąjį gydymo ciklą beveik atitiko pusiausvyrinę koncentraciją, vaistinio preparato beveik nesikaupė (kaupimosi santykis nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai buvo 1,2, palyginti su pirmojo pavartojimo rodmeniu).

### Pasiskirstymas

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, laisvojo aflibercepto pasiskirstymo tūris yra maždaug 8 litrai.

### Biotransformacija

Afliberceptas yra baltymas, todėl metabolizmo tyrimų neatlikta. Manoma, kad afliberceptas skyla į mažus peptidus ir atskiras aminorūgštis.

### Eliminacija

Laisvasis afliberceptas daugiausia eliminuojamas jam jungiantis prie endogeninio VEGF ir susidarant stabiliam neaktyviam kompleksui. Kaip ir vartojant kitų didelių baltymų, manoma, kad ir laisvas, ir prisijungęs afliberceptas yra eliminuojamas (tik lėčiau) ir kitais biologiniais mechanizmais, pvz., vykstant proteoliziniam katabolizmui.

Kai vartota didesnė kaip 2 mg/kg kūno svorio dozė, laisvojo aflibercepto klirensas buvo maždaug 1,0 l per parą, o galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 6 dienos.

Didelės molekulinės masės baltymai nešalinami pro inkstus, todėl manoma, kad aflibercepto eliminacija pro inkstus yra minimali.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant mažesnę kaip 2 mg/kg kūno svorio dozę, laisvojo aflibercepto klirensas būna mažesnis (netiesinis pobūdis) (tai atitinka su taikiniu susijusią vaistinio preparato dispoziciją) ir tai tikriausiai lemia didelis aflibercepto jungimosi prie endogeninio VEGF afinitetas. Vartojant 2-9 mg/kg kūno svorio dozę nustatytas tiesinis klirensas tikriausiai yra susijęs su neįsotinamais biologiniais eliminacijos mechanizmais, tokiais kaip baltymų katabolizmas.

### Kitos ypatingos populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Amžius poveikio laisvojo aflibercepto farmakokinetikai nesukelia.

#### *Rasė*

Atlikus populiacijos analizę, su rase susijusio poveikio nenustatyta.

#### *Lytis*

Lytis buvo labiausiai reikšmingas kintamasis, paaiškinantis laisvojo aflibercepto klirensą ir pasiskirstymo tūrio svyravimus: vyrų organizme klirensas buvo 15,5%, pasiskirstymo tūris – 20,6% didesnis nei moterų organizme. Toks skirtumas neturi įtakos ekspozicijai, kadangi dozė skaičiuojama pagal kūno svorį, ir dozės keisti atsižvelgiant į lytį nereikia.

#### *Kūno svoris*

Kūno svoris daro įtaką laisvojo aflibercepto klirensui ir pasiskirstymo tūriui:  $\geq 100$  kg sveriančio paciento organizme aflibercepto ekspozicija padidėja 29%.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Oficialių ZALTRAP tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. Iš 1507 įvairių tipų progresavusių vėžiu sirgusių ir ZALTRAP (su chemoterapija arba be jos) gydytų pacientų, kurių duomenys buvo įtraukti į populiacijos farmakokinetinę analizę, ZALTRAP vartojo 63 pacientai, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis  $>1,0 \times - 1,5 \times$  VNR (viršutinė normos riba) ir bet koks AST aktyvumo padidėjimas) ir 5 pacientai, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis  $>1,5 \times - 3 \times$  VNR ir bet koks kiekio padidėjimas). Pacientams, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, poveikio aflibercepto klirensui nebuvo. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis  $>3 \times$  VNR ir bet koks AST aktyvumo padidėjimas), nėra.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Oficialių ZALTRAP tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Iš 1507 įvairių tipų progresavusių vėžiu sirgusių ir ZALTRAP (su chemoterapija arba be jos) gydytų pacientų, kurių duomenys buvo įtraukti į populiacijos farmakokinetinę analizę, 549 pacientams buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ( $CL_{CR}$  50-80 ml/min.), 96 – vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ( $CL_{CR}$  30-50 ml/min.) ir 5 – sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ( $CL_{CR} < 30$  ml/min.). Šios populiacijos farmakokinetinės analizės metu nustatyta, kad po 4 mg/kg kūno svorio ZALTRAP dozės pavartojimo jokio kliniškai reikšmingo laisvojo aflibercepto klirenso ar sisteminės ekspozicijos (AUC) skirtumo pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, organizme, palyginti su tirtos bendrosios populiacijos rodmenimis, nebūna. Su pacientais, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, susijusių išvadų daryti negalima, kadangi duomenų yra labai nedaug. Išanalizavus kelių pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, duomenis, nustatyta, kad vaistinio preparato ekspozicija buvo panaši į būnančią pacientų, kurių inkstų funkcija normali, organizme.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Toksinis ir farmakologinis poveikis gyvūnams

Iki 6 mėnesių kas savaitę ar kas dvi savaites į veną vartojamas afliberceptas *cynomolgus* beždžionėms sukėlė kaulų (pasireiškė poveikis augimo plokštei bei ašiniam skeletui ir galūnių kaulams), nosies ertmės, inkstų, kiaušidžių ir antinksčių pokyčių. Dauguma su afliberceptu susijusių pokyčių pastebėta vartojant mažiausią tirtą dozę, kai ekspozicija plazmoje buvo panaši į būnančią pacientams vartojant gydomąją dozę. Didžioji dalis su afliberceptu susijusio poveikio (išskyrus skeleto ir nosies ertmės pokyčius) išnyko po 5 mėnesių vaistinio preparato nevartojimo laikotarpio. Laikoma, kad didžioji dalis nustatytų pokyčių yra susiję farmakologiniu aflibercepto poveikiu.

Aflibercepto vartojimas lėtino žaizdų gijimą triušiams. Tyrimų su visų sluoksnių ekscizijos sukeltų ir pjautinių žaizdų modeliais metu afliberceptas mažino fibrino reakciją, neovaskuliarizaciją, epidermio hiperplaziją ir reepitelizaciją ir tempimo jėgą. Afliberceptas didino kraujospūdį graužikams, kuriems jis buvo normalus.

#### Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Kancerogeninio ir mutageninio aflibercepto poveikio vertinimo tyrimų neatlikta.

#### Vaisingumo sumažėjimas

Specifinių aflibercepto poveikio vislumui tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Vis dėlto toksinio kartotinių dozių poveikio tyrimo metu gauti duomenys rodo, kad afliberceptas gali trikdyti reprodukcinę funkciją ir mažinti vislumą. Gauta duomenų apie lytiškai subrendusių *cynomolgus* beždžionių patelių kiaušidžių funkcijos ir folikulų vystymosi slopinimą. Be to, minėtiems gyvūnams išnyko normalus menstruacijų ciklas. Lytiškai subrendusiems *cynomolgus* beždžionių patinams sumažėjo spermatozoidų judrumas ir padaugėjo morfologinių spermatozoidų sutrikimų. Su tokiu poveikiu susijusios ekspozicijos pacientų organizme ribos nenustatyta. Minėtas poveikis visiškai išnyko po paskutinės injekcijos praėjus 8-18 savaitių.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Vaikingoms triušių patelėms organogenezės laikotarpiu (6-18 gestacijos dieną) kas 3 dienas dozėmis, maždaug 1-15 kartų didesnėmis nei žmonėms kas 2 savaites skiriama 4 mg/kg kūno svorio dozė, vartojamas afliberceptas sukėlė embriotoksinį ir teratogeninį poveikį. Pasireiškė patelės kūno svorio sumažėjimas ir vaisiaus rezorbcijos bei išorinių, vidinių organų ir skeleto malformacijų atvejų padažnėjimas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Sacharozė  
Natrio chloridas  
Natrio citratas dihidratas  
Citrinų rūgštis monohidratas  
Polisorbatas 20  
Dinatrio fosfatas heptahidratas  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas  
Natrio hidroksidas ir (arba) vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ir tirpikliais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Neatidarytas flakonas

3 metai

#### Po atskiedimo infuzijų maišelyje

Nustatyta, kad cheminiu ir fizikiniu požiūriu infuzinis tirpalas 2°C – 8°C temperatūroje išlieka stabilus ne ilgiau kaip 24 valandas, 25°C temperatūroje – ne ilgiau kaip 8 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu infuzinį tirpalą būtina vartoti nedelsiant.

Jei jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau paprastai infuzinį tirpalą ilgiau negu 24 val. 2°C – 8°C temperatūroje laikyti negalima, nebent skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

- 4 ml koncentrato 5 ml skaidraus borosilikato stiklo (I tipo) flakone, uždarytame kamščiu su antbriauniu, lengvai nuimamu dangteliu ir įkištu dengtu sandarinamuoju disku. Pakuotėje yra 1 flakonas arba 3 flakonai.
- 8 ml koncentrato 10 ml skaidraus borosilikato stiklo (I tipo) flakone, uždarytame kamščiu su antbriauniu, lengvai nuimamu dangteliu ir įkištu dengtu sandarinamuoju disku. Pakuotėje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

ZALTRAP yra sterilus nepirogeninis tirpalas, kuriame nėra konservantų, todėl sveikatos priežiūros specialistas infuzinį tirpalą turi ruošti naudodamas saugaus darbo procedūras ir aseptinę techniką.

Su ZALTRAP reikia dirbti atsargiai, naudojant apsaugomuosius prietaisus ir asmens apsaugines priemones (pvz., pirštines) bei laikantis ruošimo procedūrų.

##### Infuzinio tirpalo ruošimas

- Prieš vartojimą ZALTRAP flakoną reikia apžiūrėti. Tirpalo koncentratas turi būti skaidrus ir be dalelių.
- Atsižvelgiant į pacientui reikiamą dozę, iš flakono ištraukiamas reikiamas ZALTRAP tūris. Gali prireikti daugiau kaip vieno flakono infuziniam tirpalui paruošti.
- Reikiamas koncentrato tūris praskiedžiamas 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido arba 5% gliukozės infuziniu tirpalu. Aflibercepto koncentracija galutiniame į veną vartojamame ZALTRAP infuziniame tirpale turi būti nuo 0,6 mg/ml iki 8 mg/ml.
- Turi būti naudojami PVC, kuriame yra DEHF, infuzijų maišeliai arba poliolefino infuzijų maišeliai.
- Praskiestas tirpalas prieš vartojimą turi būti apžiūrėtas, ar jame nėra dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Jei atsirado bet kokių spalvos pokyčių ar dalelių, praskiestą tirpalą būtina sunaikinti.
- ZALTRAP tiekiamas vienkartinio vartojimo flakonais. Po pradinio pradūrimo flakono dangtelio dar kartą pradurti negalima. Nesuvartotą koncentratą reikia sunaikinti.

##### Infuzinio tirpalo vartojimas

Praskiestą ZALTRAP tirpalą reikia infuzuoti naudojant infuzijų rinkinį su 0,2 mikrono polietersulfono filtru.

Turi būti naudojamas vienos iš išvardytų medžiagų infuzijos rinkinys:

- polivinilchlorido (PVC), kuriame yra bis(2-etilheksil) ftalato (DEHF);
- PVC, kuriame nėra DEHF, bet yra trioktiltrimelitato (TOTM);
- polipropileno;
- PVC dengto polietileno;
- poliuretano.

Negalima naudoti polivinilideno fluorida (PVDF) ar nailonų filtro.

#### Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prancūzija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2013 m. vasario 01 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. rugsėjo 21 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

### Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

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

### Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir vėlesniuose atnaujinimuose, kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZALTRAP 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
afliberceptum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 4 ml flakone yra 100 mg aflibercepto (25 mg/ml).  
Viename 8 ml flakone yra 200 mg aflibercepto (25 mg/ml).

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės, natrio chlorido, natrio citrato dihidrato, citrinų rūgšties monohidrato, polisorbato 20, dinatrio fosfato heptahidrato, natrio-divandenilio fosfato monohidrato, natrio hidroksido ir (arba) vandenilio chlorido rūgšties ir injekcinio vandens.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

100 mg/4 ml  
1 flakonas  
3 flakonai

200 mg/8 ml  
1 flakonas

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienadozis flakonas

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti tik į veną. Vartoti tik praskiestą.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Tinkamumo laikas po praskiedimo nurodytas pakuotės lapelyje.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

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

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC -

SN -

NN -

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

ZALTRAP 25 mg/ml sterilus koncentratas  
afliberceptum

Leisti tik į veną.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 mg/4 ml  
200 mg/8 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **ZALTRAP 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui** afliberceptas (*afliberceptum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti ar pateikti sveikatos priežiūros specialistams ateityje.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra ZALTRAP ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ZALTRAP
3. Kaip vartoti ZALTRAP
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ZALTRAP
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra ZALTRAP ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra ZALTRAP ir kaip jis veikia**

ZALTRAP sudėtyje yra veikliosios medžiagos aflibercepto, t. y. baltymo, kuris slopina naujų kraujagyslių augimą navike. Navikui augti būtinos krauju tiekiamos maistinės medžiagos ir deguonis. Neleisdamas kraujagyslėms augti, ZALTRAP padeda sustabdyti ar sulėtinti naviko augimą.

##### **Kam vartojamas ZALTRAP**

ZALTRAP yra vaistas vartojamas gaubtinės ir tiesiosios žarnos (storosios žarnos dalies) vėžiui gydyti suaugusiems žmonėms. Šio vaisto bus vartojama kartu su kitais (vadinamaisiais chemoterapiniais) vaistais, įskaitant 5-fluorouracilą, folino rūgštį ir irinotekaną.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant ZALTRAP**

##### **ZALTRAP vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija afliberceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- į akį, nes gali ją sunkiai pažeisti.

Perskaitykite ir kitų vaistų (chemoterapinių preparatų), kurie yra Jūsų gydymo dalis, pakuotės lapelius, kad sužinotumėte, ar tokie vaistai Jums tinka. Jeigu abejojate, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo, ar nėra kokių nors priežasčių, dėl kurių Jūs negalite vartoti šių vaistų.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti ZALTRAP:

- jeigu yra bet kokių kraujavimo sutrikimų, pastebėjote, kad po gydymo pasireiškė bet koks kraujavimas (žr. 4 skyrių), jaučiate stiprų nuovargį, silpnumą ar svaigulį arba pasikeitė išmatų spalva. Jei kraujavimas yra sunkus, gydytojas sustabdys Jūsų gydymą ZALTRAP. ZALTRAP gali didinti kraujavimo pavojų;
- jeigu Jums yra kokių nors burnos arba dantų problemų, pvz., bloga dantų būklė ar dantenų liga, arba jeigu planuojamas danties ištraukimas, ypač jeigu Jūs anksčiau buvote gydomi bisfosfonatais (jų vartojama kaulų ligoms gydyti arba profilaktikai). Pranešta apie ZALTRAP gydytiems vėžiu sergantiems pacientams pasireiškusių šalutinį poveikį, vadinamą osteonekroze

(žandikaulio kaulo pažeidimu). Jums gali patarti prieš gydymo ZALTRAP pradžią pasitikrinti dantis. Gydymo ZALTRAP metu turite palaikyti gerą burnos higieną (įskaitant reguliarių dantų valymą) ir periodiškai tikrintis dantis. Jeigu nešiojate dantų protezus, būtina užtikrinti, kad jie gerai tiktų. Be to, jeigu anksčiau vartojoje arba šiuo metu vartojate į veną leidžiamų bisfosfonatų, būtina vengti dantų gydymo arba operacijų (pvz., danties traukimo). Gydytojui pasakykite apie savo dantų gydymą, o odontologui – kad esate gydomi ZALTRAP. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar odontologą, jeigu gydymo ZALTRAP metu arba po jo pasireikš bet kokių burnos arba dantų problemų, pvz., dantų laisvumas, skausmas arba patinimas, negyjančios opelės arba išskyros, kadangi tai gali būti žandikaulio osteonekrozės požymiai.

- jeigu sergate ligomis, kurios pasireiškia žarnų uždegimu, pavyzdžiui, žarnos sienelės dalies uždegimas (dar vadinamas divertikulitu), skrandžio opalige ar kolitu (storosios žarnos uždegimu), kadangi ZALTRAP gali didinti skylių atsiradimo žarnos sienelėje riziką. Jeigu toks poveikis pasireikš Jums, gydytojas sustabdys Jūsų gydymą ZALTRAP;
- jeigu organizmo viduje susidarė nenormali į vamzdelį panaši jungtis ar kanalas tarp vidaus organų ir odos ar kitų audinių (atsirado vadinamoji fistulė). Jei gydymo metu tokia jungtis ar kanalas atsiranda Jums, gydytojas sustabdys Jūsų gydymą ZALTRAP;
- jeigu Jūsų kraujospūdis yra didelis. ZALTRAP gali didinti kraujospūdį (žr. 4 skyrių), todėl gydytojas turės stebėti Jūsų kraujospūdį ir, jei reikia, koreguoti gydymą kraujospūdį mažinančiais preparatais arba ZALTRAP dozę. Dėl to, svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu Jums yra širdies sutrikimų, kadangi didelis kraujospūdis juos gali pasunkinti;
- jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas;
- jeigu pasireiškia dusulys (dispnėja) fizinio krūvio metu arba gulint, atsiranda labai stiprus nuovargis arba patinsta kojos (tai gali būti širdies nepakankamumo požymiai);
- jeigu atsiranda kraujo krešulių susidarymo požymių (žr. 4 skyrių). Kraujo krešulių atsiradimo požymiai gali skirtis priklausomai nuo susidarymo vietos (jų gali atsirasti, pvz., plaučiuose, kojoje, širdyje ar smegenyse), tačiau gali atsirasti tokių simptomų kaip krūtinės skausmas, kosulys, dusulys ar kvėpavimo pasunkėjimas. Kiti galimi požymiai yra vienos ar abiejų kojų patinimas, vienos ar abiejų kojų skausmas ar jautrumas, pažeistos kojos odos spalvos pokytis ir karštis arba matomos venos. Be to, gali pasireikšti staigus veido, rankų ar kojų tirpimas ar silpnumas. Kiti galimi požymiai yra minčių susipainiojimo pojūtis, regos, eisenos, koordinacijos ar pusiausvyros sutrikimas, žodžių tarimo sutrikimas ar kalbos problemos. Jeigu atsiranda bet kuris iš minėtų simptomų, nedelsdami pasitarkite su gydytoju, kadangi jis gali norėti skirti gydymą Jūsų simptomams gydyti ir nutraukti gydymą ZALTRAP;
- jeigu yra inkstų sutrikimų (baltymas šlapime), kadangi gydytojas stebės Jūsų inkstų funkciją ir, jei reikia, koreguos ZALTRAP dozę;
- jeigu baltųjų kraujo ląstelių kiekis Jūsų kraujyje yra per mažas. ZALTRAP gali mažinti baltųjų kraujo ląstelių kiekį Jūsų kraujyje, todėl gydytojas stebės ir, jei reikės, skirs papildomų vaistų baltųjų kraujo ląstelių kiekiui didinti. Jeigu baltųjų kraujo ląstelių kiekis Jūsų kraujyje yra per mažas, gydytojas Jūsų gydymą gali laikinai sustabdyti;
- jeigu Jums pasireiškė sunkus ar ilgai trunkantis viduriavimas, pykinimas ar vėmimas, kadangi tokiu atveju organizme gali labai sumažėti skysčių (pasireikšti vadinamoji dehidratacija). Gydytojui gali tekti Jums skirti kitų vaistų arba į veną lašinti skysčių;

- jeigu Jums buvo pasireiškusi bet kokia alergija, kadangi gydymo ZALTRAP metu gali atsirasti sunkių alerginių reakcijų (žr. 4 skyrių). Jūsų gydytojui gali reikėti skirti alerginės reakcijos gydymą arba sustabdyti Jūsų gydymą ZALTRAP;
- jei pastarųjų 4 savaičių laikotarpiu Jums buvo ištrauktas dantis arba atlikta kitokia operacija, jeigu Jums planuojama atlikti operaciją ar dantų arba medicininę procedūrą arba jei Jums po operacijos yra negyjanti žaizda. Prieš operaciją ir po jos gydytojas laikinai nutrauks gydymą;
- jeigu patiriate priepuolių (traukulių). Jeigu Jums atsiranda regėjimo pokyčių arba pasireiškia minčių susipainiojimas, gydytojas Jūsų gydymą ZALTRAP gali sustabdyti;
- jeigu esate 65 metų arba vyresnis ir Jums pasireiškia viduriavimas, svaigulys, silpnumas, kūno svorio mažėjimas ar organizmas netenka daug skysčių (atsiranda vadinamoji dehidratacija). Gydytojas turės atidžiai stebėti Jūsų būklę;
- jeigu gydymo metu Jūsų kasdienės veiklos aktyvumas tampa ribotas ar sumažėja. Gydytojas turės atidžiai stebėti Jūsų būklę.

Jei bet kuri anksčiau paminėta būklė Jums tinka (arba nesate dėl to tikras), prieš gydymą ZALTRAP ar jo metu pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Gydymo metu Jūsų gydytojas atliks daug tyrimų Jūsų organizmo veiklai bei vaisto poveikiui stebėti. Gali būti atlikti kraujo ir šlapimo, radiologiniai ar kiti skenavimo tyrimai ir (arba) kitokie tyrimai.

ZALTRAP lašinamas (infuzuojamas) į vieną iš Jūsų venų (leidžiamas į veną) progresavusiam gaubtinės ar tiesiosios žarnos vėžiui gydyti. ZALTRAP negalima leisti į akį, nes gali ją sunkiai pažeisti.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams vartoti negalima, kadangi nenustatyta, ar vaikams ir paaugliams gydymas ZALTRAP yra saugus ir naudingas.

### **Kiti vaistai ir ZALTRAP**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant nereceptinius ir augalinius vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

ZALTRAP nėštumo laikotarpiu vartoti negalima, nebent Jūsų gydytojas nuspręstų, kad nauda yra didesnė už galimą žalą Jums ir Jūsų dar negimusiam vaisiui.

Jei esate pastoti galinti moteris, privalote naudoti patikimą kontracepcijos metodą (informacijos apie moterų kontracepciją pateikta toliau esančiame poskyryje „Kontracepcija“). Šis vaistas gali pakenkti negimusiam vaisiui, kadangi gali nutrūkti naujų kraujagyslių susidarymas.

Jei maitinate krūtimi, prieš šio vaisto vartojimą pasitarkite su gydytoju, kadangi nežinoma, ar šio vaisto patenka į moters pieną.

ZALTRAP gali mažinti vyrų ir moterų vaisingumą. Jei planuojate pastoti arba apvaisinti partnerę, pasitarkite su gydytoju.

### **Kontracepcija**

Vaikų susilaukti galinčios moterys veiksmingą kontracepcijos priemonę privalo naudoti:

- gydymo ZALTRAP metu ir
- 3 mėnesius po paskutinės vaisto dozės pavartojimo.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Gali pasireikšti šalutinis poveikis, trikdamas Jūsų regą, gebėjimą susikaupti ar reaguoti. Tokiu atveju nevairuokite, nedirbkite su jokiais įrankiais ir nevaldykite mechanizmų.

### **ZALTRAP sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto flakone yra iki 22 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,1 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

## **3. Kaip vartoti ZALTRAP**

ZALTRAP Jums sulašins gydytojas arba slaugytojas, turintis gydymo chemoterapiniais preparatais patirties. ZALTRAP lašinamas (infuzuojamas) į vieną iš Jūsų venų (leidžiamas į veną). ZALTRAP negalima leisti į akį, nes gali ją sunkiai pažeisti.

Šį vaistą prieš vartojimą būtina praskiesti. Gydytojams, vaistininkams ir slaugytojams skirtos praktinės informacijos apie ZALTRAP paruošimą ir vartojimą pateikiama šiame lapelyje.

### **Kiek vaisto ir kaip dažnai man reikės vartoti**

- Sulašinimas (infuzija) trunka maždaug 1 valandą.
- Paprastai kas 2 savaites bus atliekama viena infuzija.
- Rekomenduojama dozė yra 4 mg kiekvienam kilogramui Jūsų kūno svorio. Gydytojas nuspręs, kokia dozė Jums tinka.
- Gydytojas nuspręs, kaip dažnai Jums reikia lašinti vaisto ir ar reikia keisti dozę.

ZALTRAP bus vartojama kartu su kitais chemoterapiniais vaistais, įskaitant 5-fluorouracilą, folino rūgštį ir irinotekaną. Jūsų gydytojas nuspręs, kokia kitų chemoterapinių vaistų dozė Jums tinka.

Gydymas truks tol, kol gydytojas manys, kad gydymas Jums yra naudingas, ir kol šalutinis poveikis išliks priimtinas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Toliau išvardytas šalutinis poveikis pasireiškė ZALTRAP vartojant su chemoterapiniais preparatais.

### **Sunkus šalutinis poveikis**

**Nedelsdami pasitarkite su gydytoju, jei pastebėsite bet kurį toliau išvardytą šalutinį poveikį, kadangi gali prireikti skubaus medicininio gydymo.**

- **Kraujavimas**, atsirandantis **labai dažnai** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Gali pasireikšti kraujavimas iš nosies, tačiau gali atsirasti ir sunkus mirtį sukelti galintis kraujavimas iš žarnų ar kitos organizmo vietos. Galimi tokio poveikio požymiai yra labai stiprus nuovargis, silpnumas ir (arba) svaigulys bei išmatų spalvos pokytis.
- **Burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ar žandikaulio patinimas arba negyjančios opelės, išskyros, žandikaulio tirpimas ar sunkumo pojūtis arba dantų laisvumas** pasireiškia **nedažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų). Tokie simptomai gali būti žandikaulio kaulo pažeidimo (osteonekrozės) požymiai. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui ir odontologui, jeigu tokių simptomų Jums pasireiškė gydymo ZALTRAP metu arba po jo.

- **Skylės žarnose** (vadinamasis virškinimo trakto prakiurimas), atsirandančios **nedažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų). Gali atsirasti skylių skrandyje, stemplėje, plonojoje ar storiojoje žarnoje. Tai gali sukelti mirtį. Galimi požymiai yra skausmas, pykinimas, karščiavimas ar šaltkrėtis.
- **Organizmo viduje susidaranti jungtis ar kanalai tarp vidaus organų ir odos ar kitų audinių** (vadinamosios fistulės), atsirandantys **dažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Tokių nenormalių į vamzdelį panašių jungčių ar kanalų gali susidaryti, pavyzdžiui, tarp žarnos ir odos. Kartais (tai priklauso nuo jungties susidarymo vietos) toje vietoje gali atsirasti neįprastų išskyrų. Jeigu Jums dėl ko nors neramu, kreipkitės į gydytoją.
- **Didelis kraujospūdis** (vadinamoji hipertenzija), pasireiškiantis **labai dažnai** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Toks poveikis gali atsirasti arba pasunkėti. Jei kraujospūdis nėra kontroliuojamas, jis gali sukelti insultą bei širdies ir inkstų sutrikimų. Gydomo metu gydytojas matuos Jūsų kraujospūdį.
- **Širdies nepakankamumas** (dar vadinamas kardialiniu nepakankamumu), pasireiškiantis **nedažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų). Galimi požymiai yra dusulys gulint arba fizinio krūvio metu, labai stiprus nuovargis arba kojų patinimas.
- **Arterijų užsikimšimas kraujo krešuliais** (vadinamieji arterijų tromboembolijos reiškiniai), atsirandantis **dažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Toks poveikis gali sukelti insultą ar širdies priepuolį. Galimi požymiai yra skausmas ar sunkumo pojūtis krūtinėje ir staigus veido, rankų ar kojų nutirpimas arba silpnumas. Kiti galimi požymiai yra minčių susipainiojimas, regos, eisenos, koordinacijos ar pusiausvyros sutrikimai, žodžių tarimo pasunkėjimas arba neaiški kalba.
- **Venų užsikimšimas kraujo krešuliais** (vadinamieji venų tromboembolijos reiškiniai), atsirandantis **dažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Kraujo krešulių gali atsirasti plaučių ar kojų venose. Galimi požymiai yra skausmas krūtinėje, kosulys, dusulys, kvėpavimo pasunkėjimas ar kraujo atkosėjimas. Kiti galimi požymiai yra vienos ar abiejų kojų patinimas, vienos ar abiejų kojų skausmas ar jautrumas stojantis ar vaikstant, pažeistos kojos odos karštumas, paraudimas ar spalvos pokytis arba matomos venos.
- **Baltymas šlapime** (vadinamoji proteinurija), atsirandantis tyrimuose **labai dažnai** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Gali pasireikšti pėdų ar viso kūno patinimas, be to, toks poveikis gali būti susijęs su inkstų liga.
- **Mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis** (vadinamoji neutropenija), pasireiškiantis **labai dažnai** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Toks poveikis gali sukelti sunkių infekcijų. Jūsų gydytojas gydymo metu reguliariai atliks kraujo tyrimus, kad galėtų patikrinti baltųjų kraujo ląstelių kiekį. Be to, jis gali skirti vaisto, vadinamo G-KSF, kad būtų išvengta su mažu baltųjų kraujo ląstelių kiekiu susijusių komplikacijų. Galimi infekcijos požymiai yra karščiavimas, šaltkrėtis, kosulys, deginimo pojūtis šlapinantis ir raumenų skausmas. Gydomo šiuo vaistu metu reikia dažnai matuoti temperatūrą.
- **Viduriavimas**, pasireiškiantis **labai dažnai** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), **ir dehidratacija** pasireiškianti **dažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Sunkus viduriavimas ir vėmimas gali sukelti per didelį organizmo skysčių netekimą (vadinamąją dehidrataciją) ir organizmo druskų (elektrolitų) netekimą. Galimas požymis yra svaigulys (ypač stojantis iš sėdimos padėties). Gali prireikti gydymo ligoninėje. Gydytojas gali skirti vaistų viduriavimui ir pykinimui nutraukti arba gydyti.
- **Alerginės reakcijos**, atsirandančios **dažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų). Toks poveikis gali atsirasti per kelias minutes nuo infuzijos pradžios. Galimi alerginės reakcijos požymiai yra išbėrimas ir niežulys, odos paraudimas, svaigulio ar alpulio pojūtis, dusulys,

spaudimo pojūtis krūtinėje ar gerklėje arba veido patinimas. Jei ZALTRAP infuzijos metu ar neužilgo po jos Jums atsirastų bet kuris iš minėtų požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

- **Lėtai gyjančios ar visai negyjančios žaizdos**, atsirandančios **nedažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų). Toks poveikis pasireiškia apsunkintu žaizdos gijimu ar užsidarymu arba jau užgijusios žaizdos atsivėrimu. Gydytojas šio vaisto vartojimą sustabdys likus mažiausiai 4 savaitėms iki planinės operacijos ir atnaujins jį tik tada, kai žaizda visiškai sugis.
- **Nervų sistemą pažeidžiantis šalutinis poveikis** (vadinamasis užpakalinės laikinos encefalopatijos sindromas, ULES), atsirandantis **nedažnai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų). Galimi požymiai yra galvos skausmas, regos pokytis, minčių susipainiojimo pojūtis ar traukuliai (kraujospūdis gali padidėti arba nepadidėti).

Jei pastebėsite bet kurį aukščiau paminėtų šalutinį poveikį, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

### **Kitoks galimas šalutinis poveikis**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (leukopenija).
- Tam tikrų kraujui krešėti padedančių kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas (trombocitopenija).
- Apetito sumažėjimas.
- Galvos skausmas.
- Kraujavimas iš nosies.
- Balso pakitimai, pvz., balso užkimimas.
- Kvėpavimo pasunkėjimas.
- Skausmingos opelės burnoje.
- Pilvo skausmas.
- Chemoterapijos metu atsirandantis plaštakų ir pėdų patinimas bei tirpimas (vadinamasis delnų-pėdų eritrodizestezijos sindromas).
- Nuovargio ar silpnumo pojūtis.
- Kūno svorio mažėjimas.
- Inkstų sutrikimas, sukeliantis kreatinino kiekio padidėjimą kraujyje (inkstų funkcijos rodmuo).
- Kepenų sutrikimas, sukeliantis kepenų fermentų kiekio padidėjimą kraujyje.

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Šlapimo takų infekcija.
- Nosies ertmės ir viršutinės gerklės dalies uždegimas.
- Burnos ar gerklės skausmas.
- Sloga.
- Hemorojus, kraujavimas ar skausmas išangėje.
- Uždegimas burnos ertmėje.
- Dantų skausmas.
- Odos spalvos pokytis.

**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Baltymo kiekio šlapime padidėjimas, cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas ir patinimas dėl skysčio pertekliaus (edema) (vadinamasis nefrozinis sindromas).
- Kraujo krešuliai labai mažose kraujagyslėse (vadinamoji trombinė mikroangiopatija).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti ZALTRAP**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Informacijos apie praskiesto ir vartoti paruošto ZALTRAP laikymą ir tinkamumo laiką pateikta skyriuje „Sveikatos priežiūros specialistams skirta praktinė informacija apie ZALTRAP 25 mg/ml koncentrato infuziniam tirpalui paruošimą ir vartojimą“ šio lapelio pabaigoje.

Flakone ar infuzijų maišelyje pastebėjus dalelių ar vaisto spalvos pokytį, ZALTRAP vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **ZALTRAP sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra afliberceptas. Viename ml koncentrato yra 25 mg aflibercepto. Viename 4 ml koncentrato flakone yra 100 mg aflibercepto. Viename 8 ml koncentrato flakone yra 200 mg aflibercepto.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, natrio chloridas, natrio citratas dihidratas, citrinų rūgštis monohidratas, polisorbatas 20, dinatrio fosfatas heptahidratas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas ir (arba) vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

### **ZALTRAP išvaizda ir kiekis pakuotėje**

ZALTRAP yra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas). Koncentratas yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai geltonas tirpalas.

- 4 ml koncentrato 5 ml skaidraus borosilikato stiklo (I tipo) flakone, uždarytame kamščiu su antbriauniu, lengvai nuimamu dangteliu ir įkištu dengtu sandarinamuoju disku. Pakuotėje yra 1 flakonas arba 3 flakonai.
- 8 ml koncentrato 10 ml skaidraus borosilikato stiklo (I tipo) flakone, uždarytame kamščiu su antbriauniu, lengvai nuimamu dangteliu ir įkištu dengtu sandarinamuoju disku. Pakuotėje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas ir gamintojas**

Registruotojas  
Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prancūzija

Gamintojas  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Hoechst  
65926 Frankfurt am Main  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Sanofi 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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

## **SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS SKIRTA PRAKTINĖ INFORMACIJA APIE ZALTRAP 25 mg/ml KONCENTRATO INFUZINIAM TIRPALUI PARUOŠIMĄ IR VARTOJIMĄ**

Ši informacija papildo 3 ir 5 skyriuose esančią medžiagą vartotojui.

Svarbu, kad prieš infuzinio tirpalo ruošimą Jūs perskaitytumėte visą šios procedūros aprašymą.

ZALTRAP yra sterilus nepirogeninis tirpalo koncentratas, kuriame nėra konservantų, todėl sveikatos priežiūros specialistas infuzinį tirpalą turi ruošti vadovaudamasis saugaus darbo procedūromis ir aseptine metodika.

Su ZALTRAP reikia dirbti atsargiai, naudojant apsaugomuosius prietaisus ir asmens apsaugines priemones (pvz., pirštines) bei laikantis ruošimo procedūrų.

### Infuzinio tirpalo ruošimas

- Prieš vartojimą ZALTRAP flakoną reikia apžiūrėti. Tirpalo koncentratas turi būti skaidrus ir be dalelių.
- Atsižvelgiant į pacientui reikiamą dozę, iš flakono ištraukiamas reikiamas ZALTRAP koncentrato tūris. Gali prireikti daugiau kaip vieno flakono infuziniam tirpalui paruošti.
- Reikiamas koncentrato tūris praskiedžiamas 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido arba 5% gliukozės infuziniu tirpalu. Aflibercepto koncentracija galutiniame į veną vartojamame ZALTRAP infuziniame tirpale turi būti nuo 0,6 mg/ml iki 8 mg/ml.
- Turi būti naudojami PVC, kuriame yra DEHF, infuzijų maišeliai arba poliolefino infuzijų maišeliai.
- Praskiestas tirpalas prieš vartojimą turi būti apžiūrėtas, ar jame nėra dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Jei atsirado bet kokių spalvos pokyčių ar dalelių, praskiestą tirpalą būtina sunaikinti.
- ZALTRAP tiekiamas vienkartinio vartojimo flakonais. Po pradinio pradūrimo flakono dangtelio dar kartą pradurti negalima. Nesuvartotą koncentratą reikia sunaikinti.

### Tinkamumo laikas po praskiedimo infuzijų maišelyje

Nustatyta, kad cheminiu ir fizikiniu požiūriu infuzinis tirpalas 2°C – 8°C temperatūroje išlieka stabilus ne ilgiau kaip 24 valandas, 25°C temperatūroje – ne ilgiau kaip 8 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu infuzinį tirpalą būtina vartoti nedelsiant.

Jei jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau paprastai infuzinį tirpalą ilgiau negu 24 val. 2°C – 8°C temperatūroje laikyti negalima, nebent skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

### Vartojimo metodas

ZALTRAP galima tik infuzuoti į veną, infuzija turi trukti 1 valandą. ZALTRAP koncentratas yra hiperosmosinis (1000 mosmol/kg), todėl neskiesto ZALTRAP koncentrato leisti į veną ar infuzuoti kaip smūginę dozę negalima. ZALTRAP į stiklakūnį švirkšti negalima (žr. pakuotės lapelio 2 skyrių).

Kiekvieną koncentrato infuziniam tirpalui flakoną galima vartoti tik vieną kartą (jame yra viena dozė).

Praskiestą ZALTRAP tirpalą reikia infuzuoti naudojant infuzijų rinkinį su 0,2 mikrono polietersulfono filtru.

Turi būti naudojamas vienos iš išvardytų medžiagų infuzijos rinkinys:

- polivinilchlorido (PVC), kuriame yra bis(2-etilheksil) ftalato (DEHF)
- PVC, kuriame nėra DEHF, bet yra trioktiltrimelitato (TOTM)
- polipropileno
- PVC dengto polietileno

- poliuretano

Negalima naudoti polivinilideno fluorida (PVDF) ar nailonų filtro.

#### Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.