

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ir 25 mg aflibercepta (*afliberceptum*)*.

Vienā 4 ml flakonā ar koncentrātu ir 100 mg aflibercepta.

Vienā 8 ml flakonā ar koncentrātu ir 200 mg aflibercepta.

* Afliberceptu iegūst Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) K-1 zīdītāju ekspresijas sistēmā ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Vienā 4 ml flakonā ir 0,484 mmol nātrija, kas atbilst 11,118 mg nātrija, un 8 ml flakonā ir 0,967 mmol nātrija, kas atbilst 22,236 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ZALTRAP kombinācijā ar irinotekāna/5-fluoruracila/folīnskābes (FOLFIRI) ķīmijterapiju indicēts pieaugušajiem ar metastātisku kolorektālu vēzi (MCRC), kas ir rezistents pret ārstēšanu ar oksaliplatīnu saturošu shēmu vai progresējis pēc tās.

4.2. Devas un lietošanas veids

ZALTRAP jāievada pretaudzēju zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

Ieteicamā ZALTRAP deva, ko ievada intravenozas infūzijas veidā vienas stundas laikā, ir 4 mg/kg ķermeņa masas, kam seko FOLFIRI shēma. Šo uzskata par vienu ārstēšanas ciklu.

Lietojamā FOLFIRI shēma ir 180 mg/m² irinotekāna intravenozā infūzijā 90 minūšu laikā un 400 mg/m² folīnskābes (dl racemāta) intravenozas infūzijas veidā divu stundu laikā vienlaicīgi 1. dienā, izmantojot Y-sistēmu, pēc tam ievada 400 mg/m² 5-fluoruracila (5-FU) intravenoza bolusa veidā, pēc tam 2 400 mg/m² 5-FU pastāvīgas intravenozas infūzijas veidā 46 stundu laikā.

Ārstēšanas ciklu atkārto reizi divās nedēļās.

ZALTRAP terapija jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Devas pielāgošana

ZALTRAP lietošana jāpārtrauc šādos gadījumos (skatīt 4.4. apakšpunktu):

- smaga asiņošana,
- kuņģa-zarnu trakta perforācija,
- fistulas veidošanās,
- hipertensija, kas nav pietiekami kontrolēta ar antihipertensīviem līdzekļiem, vai hipertensīvās krīzes vai hipertensīvas encefalopātijas rašanās,
- sirds mazspēja un samazināta izsviedes frakcija,
- arteriāls trombembolisks traucējums (*ATE*),
- 4. pakāpes venozs trombembolisks traucējums (tai skaitā plaušu embolija),
- nefrotiskais sindroms vai trombotiska mikroangiopātija (*TMA*),
- smagas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā bronhu spazmas, aizdusa, angioedēma un anafilakse) (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu),
- brūces dzišanas traucējumi, kad nepieciešama medicīniska iejaukšanās,
- mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (*PRES*) (zināms arī kā atgriezeniskais mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (*RPLS*)).

ZALTRAP lietošana uz laiku jāpārtrauc vismaz četras nedēļas pirms plānveida operācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ZALTRAP/FOLFIRI ārstēšanas atlikšana vai devas pielāgošana	
Neitropēnija vai trombocitopēnija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	ZALTRAP/FOLFIRI ievadīšana jāatliek, kamēr neitrofilo leukocītu skaits nav $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits $\geq 75 \times 10^9/l$.
Febrīla neitropēnija vai neitropēniska sepse	Irinotekāna deva turpmākajos ciklos jāsamazina par 15 – 20 %. Ja atkārtojas, 5-FU bolusa un infūzijas devas turpmākajos ciklos jāsamazina vēl par 20 %. Ja atkārtojas pēc irinotekāna un 5-FU devas samazināšanas, var apsvērt ZALTRAP devas samazināšanu līdz 2 mg/kg. Var apsvērt granulocītu koloniju stimulējošā faktora (<i>G-CSF</i>) ievadīšanu.
Vieglas vai vidēji smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret ZALTRAP (tai skaitā pietūkums, izsitumi, nātrene un nieze) (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Infūzija uz laiku jāpārtrauc, līdz reakcija izzūd. Atbilstoši klīniskām indikācijām var izmantot ārstēšanu ar kortikosteroīdiem un/vai prethistamīna līdzekļiem. Turpmākajos ciklos var apsvērt sākotnēju ārstēšanu ar kortikosteroīdiem un/vai prethistamīna līdzekļiem.
Smagas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā bronhu spazmas, aizdusa, angioedēma un anafilakse) (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu)	ZALTRAP/FOLFIRI ievadīšana jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša medikamentoza terapija.
ZALTRAP ārstēšanas atlikšana un devas pielāgošana	
Hipertensija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	ZALTRAP ievadīšana uz laiku jāpārtrauc, līdz hipertensija ir kontrolēta. Ja optimālas ārstēšanas gadījumā atkārtojas klīniski nozīmīga vai smaga hipertensija, ārstēšana ar ZALTRAP jāpārtrauc, līdz hipertensija ir kontrolēta, un deva turpmākajos ciklos jāsamazina līdz 2 mg/kg.
Proteinūrija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	ZALTRAP ievadīšana uz laiku jāpārtrauc, ja proteinūrija ir ≥ 2 grami 24 stundās, un jāatsāk, ja proteinūrija ir < 2 grami 24 stundās. Ja atkārtojas, ārstēšana jāpārtrauc, līdz ir < 2 grami 24 stundās, un tad deva jāsamazina līdz 2 mg/kg.
FOLFIRI devas pielāgošana, lietojot kombinācijā ar ZALTRAP	
Smags stomatīts un palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms	5-FU bolusa deva un infūzijas deva jāsamazina par 20 %.
Smaga caureja	Irinotekāna deva jāsamazina par 15 – 20 %. Ja smaga caureja atkārtojas nākamajā ciklā, 5-FU bolusa deva un infūzijas devas jāsamazina par 20 %. Ja smaga caureja turpinās, kad samazinātas abas devas, FOLFIRI lietošana jāpārtrauc. Pēc nepieciešamības var izmantot ārstēšanu ar pretcaurejas zālēm un rehidratāciju.

Par citām toksicitātēm, kas saistītas ar irinotekānu, 5-FU un folīnskābes lietošanu, lasiet attiecīgajos zāļu aprakstos.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pivotālā MCRC pētījumā 28,2 % pacientu bija vecumā ≥ 65 un < 75 gadiem un 5,4 % pacientu bija ≥ 75 gadus veci. Gados vecākiem pacientiem ZALTRAP deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Oficiāli pētījumi ar ZALTRAP pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) nav veikti. Klīniskie dati liecina, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem aflibercepta deva nav jāmaina. Datu par aflibercepta lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav.

Nieru darbības traucējumi

Oficiāli pētījumi ar ZALTRAP pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) nav veikti. Klīniskie dati liecina, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākumdeva nav jāmaina. Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ļoti maz, tāpēc šie pacienti jāārstē uzmanīgi.

Pediatriskā populācija

ZALTRAP nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā metastātiska kolorektāla vēža indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

ZALTRAP drīkst ievadīt vienīgi vienu stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā. ZALTRAP koncentrāta hiperosmolaritātes dēļ (1 000 mOsmol/kg) neatšķaidītu ZALTRAP koncentrātu nedrīkst ievadīt intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā. ZALTRAP nedrīkst ievadīt intravitreālas injekcijas veidā (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Flakons ar koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai paredzēts tikai vienai lietošanas reizei (vienai devai).

Piesardzības pasākumi pirms rīkošanās ar zālēm vai pirms to ievadīšanas

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas un ievadīšanas infūzijas sistēmām skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret afliberceptu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Ievadīšana acī/intravitreāli ZALTRAP hiperosmotisko īpašību dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Par kontrindikācijām, kas saistītas ar FOLFIRI sastāvdaļām (irinotekānu, 5-FU un folīnskābi), lasiet attiecīgajā spēkā esošajā zāļu aprakstā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošana

Ar afliberceptu ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātu asiņošanas risku, tai skaitā smagu un reizēm letālu ar asiņošanu saistītu parādību, risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai neparādās kuņģa-zarnu trakta un citas smagas asiņošanas simptomi. Afliberceptu nedrīkst ievadīt pacientiem, kuriem ir smaga asiņošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem ziņots par trombocitopēniju. Sākotnēji, pirms katra aflibercepta cikla un atbilstoši klīniskai nepieciešamībai ieteicama pilnas asinsainas analīze (CBC), nosakot arī trombocītus. ZALTRAP/FOLFIRI ievadīšana jāatliek, kamēr trombocītu skaits nav $\geq 75 \times 10^9/l$ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Ar afliberceptu ārstētiem pacientiem ziņots par kuņģa-zarnu trakta perforāciju, tai skaitā par letālu perforāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai neparādās kuņģa-zarnu trakta perforācijas simptomi. Ārstēšana ar afliberceptu jāpārtrauc, ja pacientam rodas kuņģa –zarnu trakta perforācija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Fistulas veidošanās

Ar afliberceptu ārstētiem pacientiem konstatēta fistulu veidošanās kuņģa –zarnu trakta traktā un ārpus tā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšana ar afliberceptu jāpārtrauc, ja pacientam izveidojas fistula (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija

Ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem novērots paaugstināts 3. – 4. pakāpes hipertensijas risks (tai skaitā hipertensija un viens esenciālas hipertensijas gadījums) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms aflibercepta lietošanas sākšanas adekvāti jākontrolē jau esoša hipertensija. Ja hipertensiju nevar pietiekami kontrolēt, ārstēšanu ar afliberceptu nedrīkst uzsākt. Vēlams kontrolēt asinsspiedienu reizi divās nedēļās, arī pirms katras ievadīšanas reizes vai ārstēšanas laikā ar afliberceptu atbilstoši klīniskām indikācijām. Ja ārstēšanas laikā ar afliberceptu rodas hipertensija, asinsspiediens jākontrolē ar atbilstošām antihipertensīvām zālēm, un asinsspiediens regulāri jākontrolē. Ja optimālas ārstēšanas gadījumā atkārtojas klīniski nozīmīga vai smaga hipertensija, ārstēšana ar afliberceptu uz laiku jāpārtrauc, līdz hipertensija tiek kontrolēta, un aflibercepta deva turpmākos ciklos jāsamazina līdz 2 mg/kg. Aflibercepta lietošana jāpārtrauc pilnīgi, ja hipertensiju nevar pienācīgi kontrolēt ar atbilstošām antihipertensīvām zālēm vai aflibercepta devas mazināšanu, vai ja rodas hipertensīvā krīze vai hipertensīva encefalopātija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija var paasināt jau esošu kardiovaskulāru slimību. Ārstējot ar ZALTRAP pacientus, kuriem anamnēzē ir klīniski nozīmīga kardiovaskulāra slimība, piemēram, koronāro artēriju slimība vai sastrēguma sirds mazspēja, jāievēro piesardzība. Pacientus ar NYHA 3. vai 4. pakāpes sastrēguma sirds mazspēju nedrīkst ārstēt ar ZALTRAP.

Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms uzsākt ZALTRAP lietošanu, šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Sirds mazspēja un samazināta izsviedes frakcija

Ar ZALTRAP ārstētiem pacientiem ziņots par sirds mazspēju un samazinātu izsviedes frakciju. Pacientam ārstējoties ar Zaltrap, sākotnēji un pēc tam periodiski jāpārbauda kreisā kambara funkcija. Jākontrolē, vai pacientiem nerodas sirds mazspējas un samazinātas izsviedes frakcijas pazīmes un simptomi. Pacientiem, kam rodas sirds mazspēja un samazināta izsviedes frakcija, ZALTRAP lietošana jāpārtrauc.

Trombozes un embolijas

Arteriālas trombembolijas (ATE)

Ar afliberceptu ārstētiem pacientiem novērotas ATE (tai skaitā tranzitora išēmiska lēkme, akūts cerebrovaskulārs traucējums, stenokardija, intrakardiāls trombs, miokarda infarkts, arteriāla embolija un išēmisks kolīts) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem rodas ATE, ārstēšana ar afliberceptu jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Venozas trombembolijas (VTE)

Ar afliberceptu ārstētiem pacientiem ziņots par VTE, arī dziļo vēnu trombozi (DVT) un plaušu emboliju (reizēm letālu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

ZALTRAP ievadīšana jāpārtrauc pacientiem ar dzīvībai bīstamiem (4. pakāpes) trombemboliskiem traucējumiem (tai skaitā plaušu emboliju) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar 3. pakāpes DVT jāārstē ar antikoagulantiem atbilstoši klīniskām indikācijām, un aflibercepta terapija ir jāturpina. Recidīva gadījumā, neskatoties uz atbilstošu antikoagulāciju, aflibercepta terapija ir jāpārtrauc. Pacienti ar 3. vai zemākas pakāpes trombemboliskiem traucējumiem rūpīgi jāuzrauga.

Proteinūrija

Ar afliberceptu ārstētiem pacientiem novērota smaga proteinūrija, nefrotiskais sindroms un trombotiska mikroangiopātija (TMA) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Proteinūrija jākontrolē ar urīna teststrēmeles analīzi, un/vai pirms katras aflibercepta ievadīšanas, nosakot proteīnu un kreatinīna attiecību urīnā (UPCR), jāpārbauda, vai nav proteinūrijas un vai tā nav pastiprinājusies. Pacientiem, kuriem teststrēmele rāda $\geq 2+$ proteīnu vai $UPCR > 1$ vai ja proteīna/kreatinīna attiecība (PKA) > 100 mg/mmol, jāsavāc 24 stundu urīna paraugs.

Aflibercepta ievadīšana jāatliek, ja proteinūrija ir ≥ 2 grami/24 stundās, un jāatsāk, kad proteinūrija ir < 2 grami/24 stundās. Ja ir recidīvs, ievadīšana jāatliek, kamēr proteinūrija ir < 2 grami/24 stundās, un tad deva jāsamazina līdz 2 mg/kg. Ārstēšana ar afliberceptu jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas nefrotiskais sindroms vai TMA (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neitropēnija un neitropēniskas komplikācijas

Ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem biežāk novērotas neitropēniskas komplikācijas (febrīla neitropēnija un neitropēniska infekcija) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sākotnēji un pirms katra aflibercepta cikla ieteicams noteikt pilnu asinsainu un leukocitāro formulu. ZALTRAP/FOLFIRI ievadīšana jāatliek, kamēr neitrofilo leukocītu skaits nav $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem varētu būt paaugstināts neitropēnisku komplikāciju risks, pirmo reizi rodoties ≥ 3 . pakāpes neitropēnijai un sekundāras profilakses nolūkos var apsvērt terapeitisku G-CSF ievadīšanu.

Caureja un dehidratācija

Ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem biežāk novērota smaga caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēc nepieciešamības jāpielāgo FOLFIRI shēmas deva (skatīt 4.2. apakšpunktu), jālieto pretcaurejas līdzekļi un jāveic rehidratācija.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pivotālā pētījumā MCRC pacientiem, kuri ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu, ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Smagas paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā bronhu spazmas, aizdusa, angioedēma un anafilakse) gadījumā aflibercepta lietošana jāpārtrauc un jāveic nepieciešamie medicīniskie pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vieglas vai vidēji smagas paaugstinātas jutības reakcijas pret ZALTRAP (tai skaitā pietvīkums, izsitumi, nātrene un nieze) gadījumā aflibercepta ievadīšana uz laiku jāpārtrauc, kamēr reakcija ir izzudusi. Atbilstoši klīniskām indikācijām var sākt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem un/vai prethistamīna līdzekļiem. Turpmākos ciklos var apsvērt premedikāciju ar kortikosteroīdiem un/vai prethistamīna līdzekļiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, atkārtoti ārstējot pacientus, kuriem bijušas paaugstinātas jutības reakcijas, jo dažiem pacientiem, neskatoties uz profilaktisko terapiju, tai skaitā ar kortikosteroīdiem, novērotas atkārtotas paaugstinātas jutības reakcijas.

Brūču dzīšanas traucējumi

Aflibercepta dzīvnieku modeļos kavēja brūču dzīšanu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Aflibercepta lietošanas gadījumā ziņots par iespējamiem brūču dzīšanas traucējumiem (brūces atvēršanās, anastomozes sulošanās) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aflibercepta lietošana jāpārtrauc vismaz četras nedēļas pirms plānveida operācijas.

Ieteicams nesākt aflibercepta lietošanu vēl vismaz 4 nedēļas pēc lielas operācijas un kamēr ķirurģiskās brūces nav pilnībā sadzijušas. Nelielas ķirurģiskas operācijas, piemēram, centrālā venozā katetra ievietošanas, biopsijas un zoba izraušanas, gadījumā aflibercepta lietošanu var sākt/atsākt, kad ķirurģiskā brūce ir pilnībā sadzijusi. Aflibercepta lietošana jāpārtrauc pacientiem ar brūces dzīšanas traucējumiem, kad nepieciešama medicīniska iejaukšanās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Žokļa osteonekroze (ŽON)

Ziņots par ŽON gadījumiem, kas radās ar Zaltrap ārstētiem vēža slimniekiem, no kuriem vairāki iepriekš vai vienlaikus tika ārstēti ar intravenozi ievadāmiem bisfosfonātiem, bet ŽON ir bisfosfonātu identificēts risks. Jāievēro piesardzība, ja Zaltrap un intravenozi ievadāmi bisfosfonāti tiek lietoti vienlaikus vai secīgi.

Identificēts riska faktors ir arī invazīvas zobu procedūras. Pirms sākt ārstēšanu ar Zaltrap, jāapsver zobu pārbaude un atbilstošu profilaktisku zobārstniecības pasākumu nepieciešamība. Pacientiem, kas iepriekš intravenozi saņēmuši vai saņem bisfosfonātus, pēc iespējas jāizvairās no invazīvām zobu procedūrām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES)

Pivotālā III fāzes pētījumā MCRC pacientiem par PRES nav ziņots. Citos pētījumos par PRES ziņots pacientiem, kuri ārstēti ar afliberceptu monoterapijā un kombinētā terapijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

PRES var izpausties ar mainītu psihisko stāvokli, krampjiem, sliktu dūšu, vemšanu, galvassāpēm vai redzes traucējumiem. PRES diagnozi apstiprina galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI).

Pacientiem, kuriem rodas PRES, aflibercepta lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem – ≥ 65 gadus veciem – ir paaugstināts caurejas, reiboņa, astēnijas, ķermeņa masas samazināšanās un dehidratācijas risks. Ieteicama rūpīga uzraudzība, lai ātri varētu atklāt un ārstēt caureju un dehidratāciju, un mazināt iespējamo risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kas ārstēti ar afliberceptu, ir ļoti maz. Aflibercepta deva nav jāmaina (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Funkcionālais stāvoklis un blakusslimības

Pacientiem, kuriem ECOG funkcionālais stāvoklis ir ≥ 2 vai ir nozīmīgas blakusslimības, var būt paaugstināts slikta klīniskā iznākuma risks, un šie pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, vai agrīni nepasliktinās klīniskais stāvoklis.

Neapstiprināta ievadīšana intravitreāli

ZALTRAP ir hiperosmotisks šķīdums, kas nav izstrādāts, lai saderētu ar acs iekšējo vidi. ZALTRAP nedrīkst ievadīt intravitreālas injekcijas veidā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

ZALTRAP satur nātriju

Šīs zāles satur līdz 22 mg nātrija flakonā, kas atbilst 1,1% PVO ieteiktā maksimālā nātrija patēriņa - 2 g pieaugušajiem dienā.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Populācijas farmakokinētikas analīze un pētījumu savstarpējais salīdzinājums neatklāja nekādu farmakokinētisku aflibercepta un FOLFIRI shēmas zāļu mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes /kontracepcija sievietēm

Reproduktīvā vecuma sievietēm jāiesaka izsargāties no grūtniecības ZALTRAP lietošanas laikā un viņas jāinformē par iespējamo risku auglim. Reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras tiek ārstētas ar ZALTRAP, ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas, jāizmanto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Dati par aflibercepta lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumi dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Angiogenēze ir izšķiroši svarīga augļa attīstībai, tāpēc angiogenēzes inhibīcija pēc ZALTRAP ievadīšanas var nevēlami ietekmēt grūtniecību. ZALTRAP jālieto tikai tad, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku grūtniecības laikā. Ja pacientei ZALTRAP lietošanas laikā iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ZALTRAP ietekmi uz piena veidošanos, tā klātbūtni krūts pienā vai ietekmi uz bērnu, kas barots ar krūti.

Nav zināms, vai aflibercepts izdalās mātes pienā cilvēkam. Risku ar krūti barotam zīdaiņim nevar izslēgt. Jāpieņem lēmums, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai pilnīgi vai uz laiku pārtraukt ZALTRAP terapiju, ņemot vērā krūts barošanas sniegto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Ņemot vērā pētījumu rezultātus pērtiķiem, visticamāk, ka vīriešu un sieviešu auglība ārstēšanas laikā ar afliberceptu būs traucēta, (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ZALTRAP neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientam ir simptomi, kas skar redzi vai spēju koncentrēties, vai spēju reaģēt, viņiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

ZALTRAP lietošanas drošumu kombinācijā ar FOLFIRI vērtēja III fāzes pētījumā 1216 pacientiem, kuriem iepriekš bija ārstēts metastātisks kolorektāls vēzis – no tiem 611 pacientu bija ārstēti ar ZALTRAP 4 mg/kg reizi divās nedēļās (viens cikls) un 605 pacienti bija ārstēti ar placebo/FOLFIRI. Pacienti saņēma vidēji deviņus ZALTRAP/FOLFIRI shēmas ciklus.

Biežākās nevēlamās blakusparādības (visu pakāpju, sastopamība ≥ 20 %), par kurām ZALTRAP/FOLFIRI shēmas lietošanas gadījumā ziņoja par vismaz 2 % biežāk nekā placebo/FOLFIRI shēmas lietošanas gadījumā, sastopamības samazināšanās secībā ir leukopēnija, caureja, neitropēnija, proteinūrija, paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis, stomatīts, nogurums, trombocitopēnija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis, hipertensija, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba, asiņošana no deguna, sāpes vēderā, disfonija, paaugstināts kreatinīna līmenis serumā un galvassāpes (skatīt 1. tabulu).

Biežākās 3. – 4. pakāpes reakcijas (sastopamība ≥ 5 %), par kurām ZALTRAP/FOLFIRI shēmas lietošanas gadījumā ziņoja par vismaz 2 % biežāk nekā placebo/FOLFIRI shēmas lietošanas gadījumā, sastopamības samazināšanās secībā ir neitropēnija, caureja, hipertensija, leukopēnija, stomatīts, nogurums, proteinūrija un astēnija (skatīt 1. tabulu).

Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana bija pilnīgi jāpārtrauc ≥ 1 % pacientu, kas ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu, bija asinsvadu sistēmas traucējumi (3,8 %), tai skaitā hipertensija (2,3 %), infekcijas (3,4 %), astēnija/nogurums (1,6 %, 2,1 %), caureja (2,3 %), dehidratācija (1 %), stomatīts (1,1 %), neitropēnija (1,1 %), proteinūrija (1,5 %) un plaušu embolija (1,1 %).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības un laboratorisko analīžu rezultātu novirzes, par kurām ziņots ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem, norādītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijai. Blakusparādības 1. tabulā definētas vai nu kā nevēlama klīniska reakcija, vai laboratorisko analīžu rezultātu novirze ar ≥ 2 % lielāku sastopamību (visu pakāpju) aflibercepta terapijas grupā, salīdzinot ar placebo terapijas grupu, MCRC pētījumā, arī tās, kas neatbilda šim sliekšnim, bet atbilda anti-VEGF grupai un bija konstatētas visos aflibercepta pētījumos. Blakusparādību intensitāte norādīta atbilstoši NCI CTC 3.0 versijai (≥ 3 . pakāpe = G ≥ 3). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežumu nosaka visas pakāpes, un tas definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100 - < 1/10$); retāk ($\geq 1/1000 - < 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots MCRC pētījumā ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētajiem pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija Biežuma kategorija	Nevēlamā blakusparādība	
	Visas pakāpes	≥3. pakāpe
Infekcijas un infestācijas		
Ļoti bieži	Infekcija (1)	Infekcija (1)
Bieži	Neitropēniska infekcija/sepse (1) Urīnceļu infekcija Nazofaringīts	Neitropēniska infekcija/sepse (1)
Retāk		Urīnceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Leikopēnija (2) Neitropēnija (1), (2) Trombocitopēnija (2)	Leikopēnija (2) Neitropēnija (2)
Bieži	Febrīla neitropēnija	Febrīla neitropēnija Trombocitopēnija (2)
Imūnās sistēmas traucējumi		
Bieži	Paaugstināta jutība (1)	
Retāk		Paaugstināta jutība (1)
Vielmaiņa uz uztures traucējumi		
Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba Ķermeņa masas samazināšanās	
Bieži	Dehidratācija (1)	Dehidratācija (1) Samazināta ēstgriba Ķermeņa masas samazināšanās
Sirds funkcijas traucējumi		
Retāk	Sirds mazspēja	
Reti	Samazināta izsviedes frakcija	
Nervu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Galvassāpes	
Bieži		Galvassāpes
Retāk	PRES (1), (4)	PRES (1),(4)
Asinsrites sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Hipertensija (1) Hemorāģija (1)	Hipertensija
Bieži	Arteriāla trombembolija (1) Venoza trombembolija (1)	Arteriāla trombembolija (1) Venoza trombembolija (1) Hemorāģija (1)
Nav zināmi	Aneirismas un artēriju disekcijas	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Ļoti bieži	Aizdusa Asiņošana no deguna Disfonija	
Bieži	Orofaringeālas sāpes Rinoreja	
Retāk		Aizdusa Asiņošana no deguna Disfonija Orofaringeālas sāpes

Orgānu sistēmu klasifikācija Biežuma kategorija	Nevēlamā blakusparādība	
	Visas pakāpes	≥3. pakāpe
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži	Caureja (1) Stomatīts Sāpes vēderā Sāpes vēdera augšdaļā	Caureja (1) Stomatīts
Bieži	Rektāla asiņošana Fistula (1) Aftozs stomatīts Hemoroīdi Proktalģija Zobu sāpes	Sāpes vēderā Sāpes vēdera augšdaļā
Retāk	Kuņģa-zarnu trakta perforācija (1)	Kuņģa-zarnu trakta perforācija (1) Rektāla asiņošana Fistula (1) Aftozs stomatīts Proktalģija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Paaugstināts ASAT līmenis (2) Paaugstināts ALAT līmenis (2)	
Bieži		Paaugstināts ASAT līmenis (2) Paaugstināts ALAT līmenis (2)
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms	
Bieži	Ādas hiperpigmentācija	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms
Retāk	Brūču dzīšanas traucējumi (1)	Brūču dzīšanas traucējumi (1)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Retāk	Žokļa osteonekroze (ŽON)	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Proteinūrija (1),(3) Paaugstināts kreatinīna līmenis serumā	
Bieži		Proteinūrija (1),(3)
Retāk	Nefrotiskais sindroms (1) Trombotiska mikroangiopātija (1)	Nefrotiskais sindroms (1) Trombotiska mikroangiopātija (1)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži	Astēnisks stāvoklis	Astēnisks stāvoklis
Piezīme: blakusparādības norādītas, izmantojot MedDRA versiju MEDDRA13.1, un iedalītas, izmantojot NCI CTC 3.0 versiju. (1) Skatīt "Atsevišķu blakusparādību apraksts" šajā apakšpunktā. (2) Ņemot vērā laboratoriskos rādītājus (procentuālais daudzums aprēķināts, ņemot vērā pacientus, kuriem ir laboratorijas analīzes). (3) Klīnisko un laboratorijas datu apvienojums. (4) MCRC pētījumā nav ziņots, bet par PRES bija ziņots pacientiem citos pētījumos, ārstējot ar afliberceptu monoterapijā un kombinētā terapijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, izņemot FOLFIRI.		

Pivotālā MCRC pētījumā anēmija, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, alopēcija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis un hiperbilirubinēmija radās ≥20 % pacientu. Rādītājs grupās bija līdzīgs, un atšķirība starp grupām nepārsniedza ≥2 % sastopamību, lietojot ZALTRAP/FOLFIRI shēmu.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Asiņošana

Ar ZALTRAP ārstētiem pacientiem ir paaugstināts asiņošanas, tai skaitā smagu un reizēm letālu ar asiņošanu saistītu parādību, risks. Pivotalā pētījumā MCRC pacientiem par asiņošanas (visu pakāpju) epizodēm ziņoja 37,8 % pacientu, kas tika ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu, salīdzinot ar 19,0 % pacientu, kas tika ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. Visbiežāk ziņotais asiņošanas veids bija viegla (1. – 2. pakāpes) deguna asiņošana, kas radās 27,7 % pacientu, kas tika ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu. Par 3. – 4. pakāpes asiņošanu, arī par GI asiņošanu, hematūriju un pēcmanipulācijas hemorāģiju, ziņoja 2,9 % pacientu, kuri saņēma ZALTRAP/FOLFIRI shēmu, salīdzinot ar 1,7 % pacientu, kuri saņēma placebo/FOLFIRI shēmu. Citos pētījumos pacientiem, kuri saņēma ZALTRAP, radās smaga intrakraniāla hemorāģija un plaušu asiņošana/hemoptīze, arī letāli gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Pacientiem, kuri ārstēti ar ZALTRAP, ziņots par kuņģa-zarnu trakta perforāciju, tai skaitā letālu kuņģa-zarnu trakta perforāciju. Pivotalā pētījumā MCRC pacientiem par kuņģa-zarnu trakta perforāciju (visu pakāpju) ziņots 3 no 611 pacientiem (0,5 %), kuri ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu, un 3 no 605 pacientiem (0,5 %), kuri ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. 3. – 4. pakāpes kuņģa-zarnu trakta perforācija radās visiem trim pacientiem (0,5 %), kuri ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu, un diviem pacientiem (0,3 %), kuri ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. Trijos III fāzes placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (kolorektāla, aizkuņģa dziedzera un plaušu vēža pacientu grupas) kuņģa-zarnu trakta perforācijas (visu pakāpju) sastopamība bija 0,8 % pacientiem, kuri ārstēti ar ZALTRAP, un 0,3 % pacientiem, kuri ārstēti ar placebo. 3. – 4. pakāpes kuņģa-zarnu trakta perforācija radās 0,8 % pacientu, kuri ārstēti ar ZALTRAP, un 0,2 % pacientu, kuri ārstēti ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fistulas veidošanās

Pacientiem, kuri ārstēti ar ZALTRAP, veidojušās fistulas kuņģa-zarnu traktā un ārpus tā. Pivotalā pētījumā MCRC pacientiem par fistulām (anālām, enterovezikālām, enterokutānām, kolovaginālām, zarnu) ziņots 9 no 611 pacientiem (1,5 %), kuri ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu, un 3 no 605 pacientiem (0,5 %), kuri ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. 3. pakāpes kuņģa-zarnu trakta fistula izveidojās diviem pacientiem, kuri bija ārstēti ar ZALTRAP (0,3 %), un vienam ar placebo ārstētam pacientam (0,2 %). Trijos III fāzes placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (kolorektāla, aizkuņģa dziedzera un plaušu vēža pacientu grupas) fistulas (visu pakāpju) sastopamība bija 1,1 % pacientiem, kuri ārstēti ar ZALTRAP, un 0,2 % pacientiem, kuri ārstēti ar placebo. 3. – 4. pakāpes fistula radās 0,2 % pacientu, kuri ārstēti ar ZALTRAP, un 0,1 % pacientu, kuri ārstēti ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hipertensija

Pivotalā pētījumā MCRC pacientiem par hipertensiju (visu pakāpju) ziņots 41,2 % pacientu, kuri ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI, un 10,7 % pacientu, kuri ārstēti ar placebo/FOLFIRI. Paaugstināts 3. – 4. pakāpes hipertensijas (tai skaitā hipertensijas un viens esenciālas hipertensijas gadījums) risks novērots pacientiem, kuri saņēma ZALTRAP/FOLFIRI shēmu. Par 3. pakāpes hipertensiju (kad bija jākorrigē esošā antihipertensīvā terapija vai jāārstē ar vairāk nekā vienām zālēm) ziņoja 1,5 % pacientu, kuri ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu, un 19,1 % pacientu, kas bija ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu. Par 4. pakāpes hipertensiju (hipertensīvo krīzi) ziņoja vienam pacientam (0,2 %), kurš ārstēts ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu. No pacientiem, kuri ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu un kuriem radās 3. – 4. pakāpes hipertensija, 54 % tas notika pirmajos divos ārstēšanas ciklos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombozes un embolijas

Arteriālas trombembolijas

Pivotalā pētījumā MCRC pacientiem par ATE (tai skaitā tranzitoru išēmijas lēkmi, akūtiem cerebrovaskulāriem traucējumiem, stenokardiju, intrakardiālu trombu, miokarda infarktu, arteriālu emboliju un išēmisku kolītu) ziņots 2,6 % pacientu, kuri ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu, un 1,5 % pacientu, kuri ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. 3. – 4. pakāpes traucējumi radās 11

pacienti (1,8 %), kuri bija ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu, un trim pacientiem (0,5 %), kuri bija ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. Trijos III fāzes placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (kolorektāla, aizkuņģa dziedzera un plaušu vēža pacientu grupas) ATE (visu pakāpju) sastopamība ar ZALTRAP ārstētiem pacientiem bija 2,3 % un ar placebo ārstētiem pacientiem - 1,7 %. 3. – 4. pakāpes ATE radās 1,7 % ar ZALTRAP ārstēto pacientu un 1,0 % pacientu, kas ārstēti ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Venozas trombembolijas

Venozas trombembolijas (VTE) ietver dziļo vēnu trombozi un plaušu emboliju. Pivotalā pētījumā MCRC pacientiem visu pakāpju VTE radās 9,3 % ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu un 7,3 % ar placebo/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu. 3. – 4. pakāpes VTE radās 7,9 % ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu un 6,3 % pacientu, kas ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. Plaušu embolija radās 4,6 % ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu un 3,5 % pacientu, kas ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. Trijos III fāzes placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (kolorektāla, aizkuņģa dziedzera un plaušu vēža pacientu grupas) VTE (visu pakāpju) sastopamība ar ZALTRAP ārstētajiem pacientiem bija 7,1 % un ar placebo ārstētajiem pacientiem – 7,1 %.

Proteinūrija

Pivotalā pētījumā MCRC pacientiem par proteinūriju (apkopoti klīniskie un laboratorijas dati) ziņoja 62,2 % ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 40,7 % ar placebo/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu. 3. – 4. pakāpes proteinūrijas radās 7,9 % ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,2 % pacientu, kuri ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. Nefrotiskais sindroms radās diviem ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem (0,5 %), salīdzinot ar nevienu gadījumu pacientiem, kuri ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. Vienam ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētam pacientam, kuram konstatēja proteinūriju un hipertensiju, bija diagnosticēta trombotiska mikroangiopātija (TMA). Trijos III fāzes placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (kolorektāla, aizkuņģa dziedzera un plaušu vēža pacientu grupas) nefrotiskā sindroma sastopamība ar ZALTRAP ārstētiem pacientiem bija 0,5 % un ar placebo ārstētiem pacientiem - 0,1 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neitropēnija un neitropēniskas komplikācijas

Pivotalā pētījumā MCRC pacientiem par neitropēniju (visu pakāpju) ziņots 67,8 % ar ZALTRAP/FOLFIRI ārstēto pacientu un 56,3 % pacientu, kuri ārstēti ar placebo/FOLFIRI. 3. – 4. pakāpes neitropēniju novēroja 36,7 % ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 29,5 % pacientu, kuri ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. Visbiežākā 3. – 4. pakāpes neitropēniskā komplikācija bija febrīla neitropēnija 4,3 % ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,7 % pacientu, kas ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. Visbiežākā 3. – 4. pakāpes neitropēniska infekcija/sepsis radās 1,5 % ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu un 1,2 % ar placebo/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas

Infekcijas, tai skaitā urīnceļu infekcijas, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija, pneimonija, katetra vietas infekcija un zobu infekcija, ZALTRAP/FOLFIRI shēmu saņemošiem pacientiem radās biežāk (46,2 % visu pakāpju; 12,3 % 3. – 4. pakāpes) nekā pacientiem, kuri saņēma placebo/FOLFIRI shēmu (32,7 % visu pakāpju; 6,9 % 3. – 4. pakāpes).

Caureja un dehidratācija

Pivotalā pētījumā MCRC pacientiem caureja (visu pakāpju) novērota 69,2 % ar ZALTRAP/FOLFIRI ārstēto pacientu un 56,5 % pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo/FOLFIRI. Dehidratāciju (visu pakāpju) novēroja 9,0 % ar ZALTRAP/FOLFIRI ārstēto pacientu un 3,0 % pacientu, kas tika ārstēti ar placebo/FOLFIRI. Par 3. – 4. pakāpes caureju ziņoja 19,3 % ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 7,8 % pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. Par 3. – 4. pakāpes dehidratāciju ziņoja 4,3 % ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,3 % pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pivotālā pētījumā *MCRC* pacientiem par smagām paaugstinātas jutības reakcijām ziņoja 0,3 % pacientu, kuri bija ārstēti ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu, un 0,5 % pacientu, kuri bija ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Brūces dzīšanas traucējumi

Ārstēšana ar ZALTRAP ir saistīta ar iespējamiem brūces dzīšanas traucējumiem (brūces atvēršanos, anastomozes sulošanos). Pivotālā pētījumā *MCRC* pacientiem par brūces dzīšanas traucējumiem ziņoja trīs ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem (0,5 %) un pieciem pacientiem (0,8 %), kuri tika ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu. Par 3. pakāpes brūces dzīšanas traucējumiem ziņoja diviem ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem (0,3 %) un nevienam pacientam, kas bija ārstēts ar placebo/FOLFIRI shēmu. Trijos III fāzes placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (kolorektāla, aizkuņģa dziedzera un plaušu vēža pacientu grupas) brūces dzīšanas traucējumu (visu pakāpju) sastopamība bija 0,5 % pacientu, kuri ārstēti ar ZALTRAP, un 0,4 % pacientu, kuri ārstēti ar placebo. 3. – 4. pakāpes brūces dzīšanas traucējumi radās 0,2 % pacientu, kuri ārstēti ar ZALTRAP, un nevienam pacientam, kas bija ārstēts ar placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES)

Pivotālā III fāzes pētījumā *MCRC* pacientiem par *PRES* nav ziņots. Citos pētījumos par *PRES* ziņots pacientiem, kuri ārstēti ar ZALTRAP monoterapiju (0,5 %) un kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas blakusparādības un laboratorisko analīžu rezultātu novirzes, par kurām ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem ziņots ar ≥ 5 % atšķirību (visu pakāpju), salīdzinot ar placebo/FOLFIRI shēmu

Par tālāk minētajām blakusparādībām un laboratorisko analīžu rezultātu novirzēm ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem ziņots ar ≥ 5 % atšķirību (visu pakāpju), salīdzinot ar placebo/FOLFIRI shēmu (sastopamības biežuma samazinājuma secībā): leukopēnija (78,3 %, salīdzinot ar 72,4 % visas pakāpes; 15,6 %, salīdzinot ar 12,2 % 3. – 4. pakāpe), paaugstināts AST līmenis (57,5 %, salīdzinot ar 50,2 % visas pakāpes; 3,1 %, salīdzinot ar 1,7 % 3. – 4. pakāpe), stomatīts (50,1 %, salīdzinot ar 32,9 % visas pakāpes; 12,8 %, salīdzinot ar 4,6 % 3. – 4. pakāpe), nogurums (47,8 %, salīdzinot ar 39,0 % visas pakāpes; 12,6 %, salīdzinot ar 7,8 % 3. – 4. pakāpe), trombocitopēnija (47,4 %, salīdzinot ar 33,8 % visas pakāpes; 3,3 %, salīdzinot ar 1,7 % 3. – 4. pakāpe), paaugstināts ALAT līmenis (47,3 %, salīdzinot ar 37,1 % visas pakāpes; 2,7 %, salīdzinot ar 2,2 % 3. – 4. pakāpe), pavājināta ēstgriba (31,9 %, salīdzinot ar 23,8 % visas pakāpes; 3,4 %, salīdzinot ar 1,8 % 3. – 4. pakāpe), ķermeņa masas samazināšanās (31,9 %, salīdzinot ar 14,4 % visas pakāpes; 2,6 %, salīdzinot ar 0,8 % 3. – 4. pakāpe), disfonija (25,4 %, salīdzinot ar 3,3 % visas pakāpes; 0,5 %, salīdzinot ar 0 3. – 4. pakāpe), galvassāpes (22,3 %, salīdzinot ar 8,8 % visas pakāpes; 1,6 %, salīdzinot ar 0,3 % 3. – 4. pakāpe), astēnija (18,3 %, salīdzinot ar 13,2 % visas pakāpes; 5,1 %, salīdzinot ar 3,0 % 3. – 4. pakāpe), palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms (11,0 %, salīdzinot ar 4,3 % visas pakāpes; 2,8 %, salīdzinot ar 0,5 % 3. – 4. pakāpe) un ādas hiperpigmentācija (8,2 %, salīdzinot ar 2,8 % visas pakāpes; 0, salīdzinot ar 0 3. – 4. pakāpe).

Pediatriskā populācija

Lietošanas drošums pediatriskiem pacientiem nav noskaidrots.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

No 611 ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem pivotālā pētījumā *MCRC* pacientiem 172 (28,2 %) bija ≥ 65 un < 75 gadus veci un 33 (5,4 %) bija ≥ 75 gadus veci. Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadus veciem) var būt lielāka nevēlamu blakusparādību iespējamība. Gados vecākiem pacientiem caurejas, reiboņa, astēnijas, ķermeņa masas samazināšanās un dehidratācijas sastopamība bija par ≥ 5 % lielāka nekā gados jaunākiem pacientiem. Rūpīgi jākontrolē, vai gados vecākiem pacientiem nesākas caureja un nerodas iespējama dehidratācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kuri saņēma ZALTRAP, blakusparādības sākotnēji vieglu nieru darbības traucējumu gadījumā trijos III fāzes placebo kontrolētos klīniskos pētījumos (N=352) bija līdzīgas kā tiem pacientiem, kuriem nebija nieru darbības traucējumu (N=642). Ar ZALTRAP tika ārstēts neliels pacientu skaits, kuriem sākotnēji bija vidēji smagi/smagi nieru darbības traucējumi (N=49). Šiem pacientiem ar nierēm nesaistītās blakusparādības kopumā bija līdzīgas kā pacientiem bez nieru darbības traucējumiem, izņemot >10 % lielāku dehidratācijas (visu pakāpju) sastopamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imunogenitāte

ZALTRAP, tāpat kā visu ārstniecisko olbaltumvielu, lietošanas gadījumā iespējama imunogenitāte.

Visos klīniskajos onkoloģiskajos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo un ZALTRAP, ADA testā novēroja līdzīgu zemu antivielu titru pret zālēm (ADA) (pēc sākotnējā stāvokļa) (attiecīgi 3,3 % un 3,8 %). Nevienam pacientam neatklāja augstu antivielu titru pret afliberceptu. Septiņpadsmit (17) ar ZALTRAP ārstētiem pacientiem (1,6 %) un diviem (2) ar placebo ārstētiem pacientiem (0,2 %) bija arī pozitīvs rezultāts neitralizējošo antivielu testā. Pivotalā pētījumā MCRC pacientiem pozitīvu atbildi ADA testā ar placebo/FOLFIRI shēmu ārstētiem pacientiem novēroja biežāk [18/526 (3,4 %)] nekā ZALTRAP/FOLFIRI shēmas lietošanas gadījumā [8/521 (1,5 %)]. Pozitīvi rezultāti neitralizējošo antivielu testā MCRC pivotalā pētījumā biežāk bija arī pacientiem, kuri ārstēti ar placebo/FOLFIRI shēmu [2/526 (0,38 %)], salīdzinot ar ZALTRAP/FOLFIRI shēmu saņemušajiem pacientiem [1/521 (0,19 %)]. Pacientiem, kuriem bija pozitīvs rezultāts imunogenitātes testos, nenovēroja ietekmi uz aflibercepta farmakokinētiskajām īpašībām.

Ņemot vērā līdzīgos ADA testa rezultātus pacientiem, kuri ārstēti ar placebo un ZALTRAP, faktiskā imunogenitātes sastopamība ZALTRAP lietošanas gadījumā, pamatojoties uz šiem testiem, varētu būt novērtēta pārāk augstu.

Imunogenitātes dati ir ļoti atkarīgi no testa jutības un specifiskuma. Turklāt konstatēto antivielu sastopamību testā var ietekmēt vairāki faktori, piemēram, paraugu apstrāde, paraugu ņemšanas laiks, vienlaikus lietotās zāles un pamatslimība. Šo iemeslu dēļ antivielu veidošanās sastopamības pret ZALTRAP salīdzinājums ar antivielu veidošanās sastopamību pret citām zālēm varētu būt maldinošs.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Informācijas par aflibercepta lietošanas drošumu devās, kas pārsniedz 7 mg/kg reizi divās nedēļās vai 9 mg/kg reizi trīs nedēļās, nav. Biežāk novērotās blakusparādības, lietojot šādas devas, bija līdzīgas tām, kas novērotas terapeitiskās devas lietošanas gadījumā.

ZALTRAP pārdozēšanas gadījumā specifiska antidota nav. Pārdozēšana jāārstē ar atbilstoši dzīvības funkciju uzturošiem pasākumiem, īpaši saistībā ar hipertensijas un proteinūrijas kontrolēšanu un ārstēšanu. Pacientam jāatrodas stingrā medicīniskā uzraudzībā, lai kontrolētu blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATK kods: L01XX44

Darbības mehānisms

Asinsvadu endotēlija augšanas faktors A un B (*VEGF-A*, *VEGF-B*) un placentas augšanas faktors (*PlGF*) pieder pie angiogēno faktoru *VEGF* saimes, kas var darboties kā spēcīgi mitogēni, hemotaktiski un asinsvadu caurlaidības faktori endotēlija šūnām. *VEGF-A* darbojas ar divu receptoru tirozīnkināžu – *VEGFR-1* un *VEGFR-2* – starpniecību, kas atrodas uz endotēlija šūnu virsmas. *PlGF* un *VEGF-B* saistās tikai pie *VEGFR-1*, kas atrodas arī uz leikocītu virsmas. Pārmērīga šo receptoru aktivēšana ar *VEGF-A* var izraisīt patoloģisku jaunu asinsvadu veidošanos un pārmērīgu asinsvadu caurlaidību. *PlGF* saistīts arī ar patoloģisku jaunu asinsvadu veidošanos un iekaisuma šūnu nonākšanu audzējā.

Aflibercepts, kas zinātniskajā literatūrā zināms arī kā *VEGF TRAP*, ir rekombinanta fūzijas olbaltumviela, kas sastāv no *VEGF* saistošām daļām no ārpusšūnu cilvēka *VEGF* 1. un 2. receptoru daļām, kas piekausēts pie cilvēka IgG1 Fc daļas. Afliberceptu iegūst ar rekombinantu DNS tehnoloģiju Ķīnas kāmjū olnīcu (*CHO*) K-1 zīdītāju ekspresijas sistēmā. Aflibercepts ir dimēriskis glikoproteīns ar 97 kilodaltonu (kDa) molekulmasu, un satur glikozilāciju, veidojot papildu 15 % kopējās molekulmasas – kopējā molekulmasa ir 115 kDa.

Aflibercepts darbojas kā šķīstošs saistītājreceptors, kas piesaistās pie *VEGF-A* ar lielāku afinitāti nekā tā dabiskie receptori, kā arī pie radniecīgiem ligandiem *PlGF* un *VEGF-B*. Kā ligandu slazds aflibercepts kavē endogēno ligandu saistīšanos pie to radniecīgajiem receptoriem un tādējādi bloķē receptoru mediēto signālu nosūtīšanu.

Aflibercepts bloķē *VEGF* receptoru aktivāciju un endotēlija šūnu proliferāciju, tādējādi kavējot jaunu asinsvadu augšanu, kas apgādā audzēju ar skābekli un barības vielām.

Aflibercepts saistās pie cilvēka *VEGF-A* (līdzsvara disociācijas konstante K_D *VEGF-A*₁₆₅ ir 0,5 pM un *VEGF-A*₁₂₁ 0,36 pM), cilvēka *PlGF* (*PlGF-2* K_D ir 39 pM) un cilvēka *VEGF-B* (K_D ir 1,92 pM), veidojot stabilu, inertu kompleksu bez nosakāmas bioloģiskas aktivitātes.

Farmakodinamiskā iedarbība

Aflibercepta ievadīšana pelēm ar ksenotransplantātiem vai allotransplantātiem audzējiem kavēja dažādu vēža veidu augšanu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

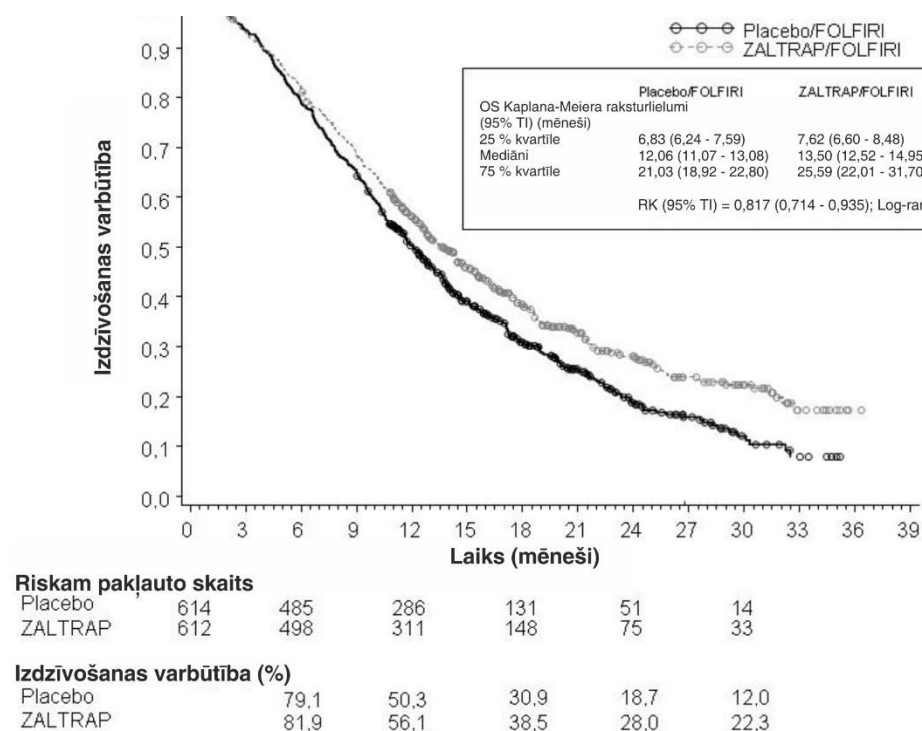
ZALTRAP lietošanas efektivitāti un drošumu vērtēja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi, kuri iepriekš bija ārstēti ar oksaliplatīnu saturošu terapiju un pirms tam ar bevacizumabu vai bez tā. Kopā tika randomizēti 1226 pacienti (1 : 1), lai saņemtu vai nu ZALTRAP (N=612; 4 mg/kg vienas stundas intravenozas infūzijas veidā 1. dienā), vai placebo (N=614) kombinācijā ar 5-fluoruracilu plus irinotekānu [FOLFIRI: irinotekāna 180 mg/m² intravenoza infūzija 90 minūšu laikā un 400 mg/m² folskābes (dl racemāta) intravenoza infūzija divu stundu laikā vienlaicīgi 1. dienā, izmantojot Y-sistēmu, pēc tam 5-FU 400 mg/m² intravenoza bolusa veidā, pēc tam 5-FU 2400 mg/m² pastāvīgas intravenozas infūzijas veidā 46 stundu laikā]. Ārstēšanas cikli abās grupās tika atkārtoti reizi divās nedēļās. Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze. Terapijas iedalījums bija stratificēts pēc ECOG funkcionālā stāvokļa (0, salīdzinot ar 1, salīdzinot ar 2) un atbilstoši iepriekšējai terapijai ar bevacizumabu (jā vai nē).

Demogrāfiskie rādītāji ārstēšanas grupās bija līdzsvarā (vecums, rase, ECOG funkcionālais stāvoklis un iepriekšēja bevacizumaba lietošana). 1226 pacientu, kuri bija randomizēti pētījumā, vidējais vecums bija 61 gads, 58,6 % bija vīrieši, 97,8 % sākotnējais ECOG funkcionālais stāvoklis (PS) bija 0

vai 1 un 2,2 % sākotnējais ECOG funkcionālais stāvoklis (PS) bija 2. No 1226 randomizētajiem pacientiem 89,4 % un 90,2 % pacientu, kuri tika ārstēti attiecīgi ar placebo/FOLFIRI un ZALTRAP/FOLFIRI shēmām, iepriekš bija saņēmuši oksaliplatīnu saturošu kombinētu ķīmijterapiju metastāžu/progresējoša audzēja gadījumā. Aptuveni 10 % pacientu (10,4 % un 9,8 % pacientu, kas tika ārstēti attiecīgi ar placebo/FOLFIRI un ZALTRAP/FOLFIRI shēmām) saņēma iepriekšēju oksaliplatīnu saturošu adjuvantu ķīmijterapiju, un viņiem slimība progresēja adjuvantās ķīmijterapijas laikā vai sešu mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas. 373 pacientiem (30,4 %) oksaliplatīnu saturošas shēmas tikai lietotas kombinācijā ar bevacizumabu.

Kopējie ZALTRAP/FOLFIRI shēmas lietošanas efektivitātes rezultāti, salīdzinot ar placebo/FOLFIRI shēmu, apkopoti 1. attēlā un 2. tabulā.

1. attēls – Kopējā dzīvildze (mēneši) – Kaplana-Meiera līknes ārstēšanas grupām – ITT populācija



2. tabula. Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji^a – ITT populācija

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Kopējā dzīvildze (OS)		
Nāves gadījumu skaits, n (%)	460 (74,9 %)	403 (65,8 %)
Mediānā kopējā dzīvildze (95 % TI) (mēneši)	12,06 (11,07 - 13,08)	13,50 (12,52 – 14,95)
Stratificēta riska attiecība (95 % TI)	0,817 (0,714 - 0,935)	
Stratificēta <i>log-rank</i> testa p vērtība	0,0032	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) ^b		
Gadījumu skaits, n (%)	454 (73,9 %)	393 (64,2 %)
Mediānā PFS (95 % TI) (mēneši)	4,67 (4,21 - 5,36)	6,90 (6,51 – 7,20)
Stratificēta riska attiecība (95 % TI)	0,758 (0,661 - 0,869)	
Stratificēta <i>log-rank</i> testa p vērtība	0,00007	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (CR+PR) (95 % TI) (%) ^c	11,1 (8,5 - 13,8)	19,8 (16,4 – 23,2)
Stratificēta <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> testa p vērtība	0,0001	

^a Stratificēts pēc ECOG rīcības spējas stāvokļa (0, salīdzinot ar 1, salīdzinot ar 2) un iepriekšējās bevacizumaba lietošanas (jā, salīdzinot ar nē).

^b PFS (pamatojoties uz IRC audzēja vērtējumu): statistiskās ticamības sliekšnis noteikts 0,0001.

^c Kopējais objektīvās atbildes reakcijas rādītājs saskaņā ar IRC.

Tika veiktas kopējās dzīvildzes (OS) un dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) analīze atbilstoši stratifikācijas faktoriem. Pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši bevacizumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri to nebija saņēmuši, tika ziņots par skaitliski mazāku ārstēšanas ietekmi uz OS, lietojot ZALTRAP/FOLFIRI shēmu, nekonstatējot nekādas ārstēšanas ietekmes heterogenitātes pazīmes (nenozīmīgas mijiedarbības tests). Rezultāti atbilstoši iepriekšējai bevacizumaba lietošanai apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. OS un PFS atbilstoši iepriekšējai bevacizumaba lietošanai^a – ITT populācija

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Kopējā dzīvildze		
Pacienti, kuri iepriekš lietojuši bevacizumabu (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Mediānā OS (95 % TI) (mēneši)	11,7 (9,96 - 13,77)	12,5 (10,78 - 15,47)
Riska attiecība (95 % TI)	0,862 (0,676 - 1,100)	
Pacienti, kuri iepriekš nav lietojuši bevacizumabu (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Mediānā OS (95 % TI) (mēneši)	12,4 (11,17 - 13,54)	13,9 (12,72 - 15,64)
Riska attiecība (95 % TI)	0,788 (0,671 - 0,925)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Pacienti, kuri iepriekš lietojuši bevacizumabu (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Mediānā PFS (95 % TI) (mēneši)	3,9 (3,02 - 4,30)	6,7 (5,75 - 8,21)
Riska attiecība (95 % TI)	0,661 (0,512 - 0,852)	
Pacienti, kuri iepriekš nav lietojuši bevacizumabu (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Mediānā PFS (95 % TI) (mēneši)	5,4 (4,53 - 5,68)	6,9 (6,37 - 7,20)
Riska attiecība (95 % TI)	0,797 (0,679 - 0,936)	

^a Noteikts pēc IVRS.

Tika veikta arī OS un PFS analīze pēc ECOG PS. Kopējās dzīvildzes riska attiecība (HR) (95 % TI) bija 0,77 (0,64 – 0,93), ja ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0, un 0,87 (0,71 – 1,06), ja ECOG rīcības spējas stāvoklis bija 1. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas riska attiecība (95 % TI) bija 0,76 (0,63 – 0,91), ja ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0, un 0,75 (0,61 – 0,92), ja ECOG rīcības spējas stāvoklis bija 1.

Post-hoc analīzes, kurās nav iekļauti pacienti, kuriem slimība progresēja adjuvantās terapijas laikā vai 6 mēnešu laikā pēc tās un kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar bevacizumabu vai to nav saņēmuši, apkopotas 4. tabulā.

4. tabula. Post-hoc analīzes bez adjuvantas terapijas pacientiem^{a,b}

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Pacienti, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar bevacizumabu, izņemot tikai adjuvantu (n (%))	179 (32,5 %)	177 (32,1 %)
Mediānā kopējā dzīvildze (95 % TI) (mēneši)	11,7 (9,66 - 13,27)	13,8 (11,01 - 15,87)
Riska attiecība (95 % TI)	0,812 (0,634 - 1,042)	
Mediānā PFS (95 % TI) (mēneši)	3,9 (3,02 - 4,30)	6,7 (5,72 - 8,21)
Riska attiecība (95 % TI)	0,645 (0,498 - 0,835)	
Pacienti, kuri iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu ar bevacizumabu, izņemot tikai adjuvantu (n (%))	371 (67,5 %)	375 (67,9 %)
Mediānā kopējā dzīvildze (95 % TI) (mēneši)	12,4 (11,17 - 13,54)	13,7 (12,71 - 16,03)
Riska attiecība (95 % TI)	0,766 (0,645 - 0,908)	
Mediānā PFS (95 % TI) (mēneši)	5,3 (4,50 - 5,55)	6,9 (6,24 - 7,20)
Riska attiecība (95 % TI)	0,777 (0,655 - 0,921)	

^a Noteikts pēc IVRS.

^b Kopējās dzīvildzes ITT populācijā, izņemot pacientiem, kuriem slimība progresēja adjuvantās terapijas laikā vai 6 mēnešu laikā pēc tās, bija riska attiecība (95 % TI) 0,78 (0,68 – 0,90) [mediānā OS (95 % TI), lietojot placebo/FOLFIRI 11,9 mēneši (10,88 – 13,01), un, lietojot ZALTRAP/FOLFIRI, 13,8 mēneši (12,68 – 15,44)].

Kopējās dzīvildzes un dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīze citās apakšgrupās pēc vecuma (<65; ≥65), dzimuma, tikai aknu metastāžu esamības, iepriekšējās hipertensijas anamnēzes un skarto orgānu skaita parādīja labāku ZALTRAP/FOLFIRI shēmas terapeitisko iedarbību salīdzinājumā ar placebo/FOLFIRI shēmu.

Kopējās dzīvildzes apakšgrupu analīzē pacientiem <65 vecumā un ≥65 vecumā, kuri saņēma ZALTRAP/FOLFIRI shēmu, novērots ieguvums, kas atbilst ieguvumam kopējā populācijā.

VELOUR pētījumā 482 no 1226 pacientiem (n= 240 aflibercepts; 242 placebo) veica pētnieciskas biomarkieru analīzes, arī RAS mutācijas statusa analīzes. Ar afliberceptu ārstētiem pacientiem, kam bija RAS savvaļas tipa audzēji, kopējās dzīvildzes (OS) RA (95% TI) bija 0,7 (0,5-1,0) ar OS mediānu 16,0 mēneši un 11,7 mēneši ar placebo ārstētiem pacientiem. Atbilstošie dati pacientiem ar RAS mutanta tipa audzējiem parādīja OS RA 0,9 (0,7-1,2) ar 12,6 un 11,2 mēnešu mediānu attiecīgi aflibercepta un placebo lietošanas gadījumā. Šie dati ir pētnieciski, un statistiskās mijiedarbības testa rezultāts bija nenožīmīgs (trūkst pierādījumu par ārstēšanas iedarbības viendabīgumu RAS savvaļas tipa un RAS mutant tipa apakšgrupās).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ZALTRAP visās pediatriskās populācijas apakšgrupās par resnās un taisnās zarnas adenokarcinomu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tālāk aprakstītās farmakokinētiskās īpašības pārsvarā iegūtas no populācijas farmakokinētikas analīzes ar datiem no 1507 pacientiem ar dažāda veida progresējošiem ļaundabīgiem jaunveidojumiem.

Uzsūkšanās

Preklīniskajos audzēju modeļos bioloģiski aktīvās aflibercepta devas korelēja ar tām, kas nepieciešamas, lai asinsritē sasniegtu brīvā aflibercepta koncentrāciju, kas pārsniegtu ar *VEGF* saistītā aflibercepta koncentrāciju. Ar *VEGF* saistītā aflibercepta koncentrācija asinsritē palielinās līdz ar aflibercepta devu, līdz gandrīz viss pieejamais *VEGF* ir saistīts. Turpmāka aflibercepta devas palielināšana izraisīja no devas atkarīgu brīvā aflibercepta koncentrācijas palielināšanos asinsritē, bet tikai nelielu turpmāku ar *VEGF* saistītā aflibercepta koncentrācijas palielināšanos.

Pacientiem ZALTRAP tiek ievadīts 4 mg/kg devā intravenozi reizi divās nedēļās, kad brīvā aflibercepta asinsritē ir vairāk nekā ar *VEGF* saistītā aflibercepta.

Lietojot ieteikto devu shēmu – 4 mg/kg reizi divās nedēļās –, nesaistīta aflibercepta koncentrācija līdz otrajam ārstēšanas ciklam bija gandrīz līdzsvara stāvokļa līmenī, praktiski nekumulējot (kumulācijas rādītājs ir 1,2 līdzsvara stāvoklī, salīdzinot ar pirmo ievadīšanu).

Izkliede

Brīvā aflibercepta izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 8 litri.

Biotransformācija

Aflibercepta metabolisma pētījumi nav veikti, jo tā ir olbaltumviela. Paredzams, ka aflibercepts sadalās mazos peptīdos un atsevišķās aminoskābēs.

Eliminācija

Brīvais aflibercepts tiek galvenokārt izvadīts, saistoties ar endogēno *VEGF* un veidojot stabilu, neaktīvu kompleksu. Tāpat kā citas lielas olbaltumvielas, paredzams, ka gan brīvais, gan saistītais aflibercepts tiek lēnāk izvadīts ar citiem bioloģiskiem mehānismiem, piemēram, proteolītisko katabolismu.

Ja deva pārsniedza 2 mg/kg, brīvā aflibercepta klīrenss bija aptuveni 1,0 l dienā ar sešu dienu terminālo eliminācijas pusperiodu.

Lielas molekulas olbaltumvielas netiek izvadītas caur nierēm, tāpēc domājams, ka aflibercepta renālā eliminācija ir minimāla.

Linearitāte/nelinearitāte

Atbilstoši mērķa mediētajam zāļu sadalījumam, brīvā aflibercepta klīrenss ir ātrāks (nelineārs), ja deva ir mazāka par 2 mg/kg, ko, domājams, nosaka lielā afinitāte, afliberceptam saistoties pie endogēnā VEGF. Lineāro klīrensu, kas novērots, ja deva ir robežās no 2 līdz 9 mg/kg, domājams, nosaka eliminācijas nepiesātināmais bioloģiskais mehānisms, piemēram, olbaltumvielu katabolisms.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Vecums neietekmē brīvā aflibercepta farmakokinētiku.

Rase

Populācijas analīzē netika atklāta rases ietekme.

Dzimums

Dzimums bija nozīmīgākais ietekmējošais faktors, kas izskaidro brīvā aflibercepta klīrensa un tilpuma atšķirību indivīdiem, vīriešiem klīrensam esot par 15,5 % lielākam un izkliedes tilpumam esot par 20,6 % lielākam nekā sievietēm. Šīs atšķirības neietekmēja kopējo iedarbību, jo deva tika izvēlēta atbilstoši ķermeņa masai, un deva atkarībā no dzimuma nav jāmaina.

Ķermeņa masa

Ķermeņa masa ietekmē brīvā aflibercepta klīrensu un izkliedes tilpumu, pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir ≥ 100 kg, kopējai iedarbībai palielinoties par 29 %.

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti oficiāli pētījumi ar ZALTRAP pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Populācijas farmakokinētikas analīzē ar datiem no 1507 pacientiem ar dažāda veida progresējušiem ļaundabīgiem jaunveidojumiem, kuri saņēma ZALTRAP ar ķīmijterapiju vai bez tās, ar ZALTRAP tika ārstēti 63 pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $>1,0 \times - 1,5 \times$ NAR un jebkāds ASAT) un pieci pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $>1,5 \times - 3 \times$ NAR un jebkāds ASAT). Šiem pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nebija nekādas ietekmes uz aflibercepta klīrensu. Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $>3 \times$ NAR un jebkāds ASAT).

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti oficiāli pētījumi ar ZALTRAP pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Populācijas farmakokinētikas analīze tika veikta ar datiem no 1507 pacientiem ar dažāda veida progresējušiem ļaundabīgiem jaunveidojumiem, kuri saņēma ZALTRAP ar ķīmijterapiju vai bez tās. Šajā grupā ietilpa 549 pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CL_{CR} no 50 līdz 80 ml/min), 96 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{CR} no 30 līdz 50 ml/min) un pieci pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Šīs populācijas farmakokinētikas analīze neatklāja nekādu klīniski nozīmīgu brīvā aflibercepta klīrensa vai sistēmiskās iedarbības (AUC) atšķirību pacientiem ar vidēji smagiem un viegliem nieru darbības traucējumiem, lietojot 4 mg/kg ZALTRAP devu, salīdzinot ar kopējo pētīto populāciju. Nevar izdarīt secinājumus par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo pieejams ļoti maz datu. Dažiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā zāļu iedarbība bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar normālu nieru darbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģija un farmakoloģija dzīvniekiem

Intravenoza aflibercepta ievadīšana reizi nedēļā/reizi divās nedēļās līdz sešiem mēnešiem ilgi *Macaca* sugas mērķaķiem izraisīja kaulu pārmaiņas (ietekme uz augšanas plātnīti un aksiālo un apendikulāro skeletu), deguna dobuma, nieru, olnīcu un virsnieru dziedzeru pārmaiņas. Vairums ar afliberceptu saistīto pārmaiņu tika konstatētas, sākot no mazākās pārbaudītās devas, kas atbilst gandrīz tādai pašai ekspozīcijai plazmā kā pacientiem, kuri lieto terapeitisku devu. Vairums aflibercepta izraisīto pārmaiņu pēc piecu mēnešu zāļu nelietošanas perioda izzuda, izņemot skeleta un deguna dobuma pārmaiņas. Uzskatīja, ka vairums pārmaiņu ir saistītas ar aflibercepta farmakoloģisko darbību.

Aflibercepta ievadīšana izraisīja brūču dzīšanas palēnināšanos trušiem. Pilna dziļuma eksēcizijas un incēcizijas ādas brūču modeļos aflibercepta ievadīšana mazināja fibrozo atbildes reakciju, neovaskularizēciju, epidermas hiperplēciju/reepitelizēciju un izturību pret spiedienu. Aflibercepts paaugstināja asinsspiedienu normotensīviem grauzēcjiem.

Kancerogēnēze un mutagēnēze

Pētījumi, lai novērtētu aflibercepta kancerogēno vai mutagēno iedarbību, nav veikti.

Fertilitātes traucējumi

Specifiski aflibercepta pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Tomēr atkārtotu devu toksicitātes pētījums liecina, ka aflibercepts var pavājināt reproduktīvo funkciju un fertilitāti. Dzimumbriedumu sasniegušām *Macaca* sugas mērķaķu mātītēm konstatēja olnīcu funkcijas un folikulu veidošanās nomākumu. Šiem dzīvniekiem arī izzuda normālais menstruālais cikls. Dzimumbriedumu sasniegušajiem *Macaca* sugas mērķaķu tēviņiem konstatēja samazinātu spermatozoīdu kustīgumu un biežākas morfoloģiskas spermatozoīdu pārmaiņas. Nav nekādas kopējās iedarbības robežas pacientiem saistībā ar šo ietekmi. Šī iedarbība pilnībā izzuda 8 – 18 nedēļu laikā pēc pēdējās injekcijas.

Toksiska ietekme uz vairošanos un attīstību

Konstatēts, ka aflibercepts ir embriotoksisks un teratogēns, to ievadot intravenozi grūsnām trušu mātītēm reizi 3 dienās organogēnēzes periodā (6. – 18. grūsnības dienā) devās, kas aptuveni 1 -15 reižu pārsniedza 4 mg/kg devu cilvēkam reizi divās nedēļās. Novērotā ietekme ietvēra samazinātu mātītes ķermeņa masu, palielinātu augļu resorbciju skaitu un biežākas ārējas, viscerālas un skeleta kroplības auglim.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrijs hlorīds
Nātrijs citrāta dihidrāts
Citronskābes monohidrāts
Polisorbāts 20
Nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts
Nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts
Nātrijs hidroksīds un/vai sālsskābe (pH korekcijai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem (izņemot 6.6. apakšpunktā minētos).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Pēc atšķaidīšanas infūzijas maisā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas 2°C - 8°C un 8 stundas 25°C temperatūrā.

No mikrobioloģijas viedokļa, šķīdums infūzijai jāievada nekavējoties.

Ja tas netiek ievadīts uzreiz, par glabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz ievadīšanai ir atbildīgs lietotājs. Parasti nevajadzētu glabāt ilgāk par 24 stundām 2°C - 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

- 4 ml koncentrāta 5 ml dzidra borsilikāta stikla flakonā (I tipa), kas noslēgts ar flancētu aizbāzni un noņemamu vāciņu, un ievietotu, pārklātu noslēdzošu disku. Iepakojumā pa 1 vai 3 flakoniem.
- 8 ml koncentrāta 10 ml dzidra borsilikāta stikla flakonā (I tipa), kas noslēgts ar flancētu aizbāzni un noņemamu vāciņu, un ievietotu, pārklātu noslēdzošu disku. Iepakojumā pa 1 flakonam.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

ZALTRAP ir sterils, konservantus nesaturošs un apirogēns koncentrāts, tāpēc šķīdums infūzijai jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam, ievērojot drošas apiešanās procedūras un aseptiku.

Jāievēro piesardzība, rīkojoties ar ZALTRAP – jālieto aizsargiekārtas, personiskie aizsarglīdzekļi (piemēram, cimdi) un jāievēro sagatavošanas procedūras.

Šķīduma pagatavošana infūzijām

- Pirms lietošanas apskatiet ZALTRAP flakonu. Koncentrātam jābūt dzidram un bez daļiņām.
- Ņemot vērā pacientam nepieciešamo devu, ievērojiet no flakona nepieciešamo ZALTRAP koncentrāta tilpumu. Šķīduma pagatavošanai infūzijai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons.
- Atšķaidiet to līdz ievadāmajam šķīduma tilpumam ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu vai 5 % glikozes šķīdumu infūzijām. ZALTRAP šķīduma beigu koncentrācijai intravenozai infūzijai jābūt robežās no 0,6 mg/ml līdz 8 mg/ml aflibercepta.
- Jāizmanto PVH saturoši DEHF infūzijas maisi vai poliolefīna infūzijas maisi.
- Pirms ievadīšanas jāapskata, vai atšķaidītajā šķīdumā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Ja vērojama krāsas maiņa vai daļiņas, atšķaidītais šķīdums jāizlej.
- ZALTRAP flakons paredzēts vienai lietošanas reizei. Pēc pirmās adatas ieduršanas reizes no flakona atkārtoti nedrīkst ņemt šķīdumu. Neizlietotā koncentrāta daļa jāizlej.

Infūzijas šķīduma ievadīšana

Atšķaidīts ZALTRAP šķīdums jāievada caur infūzijas sistēmu, kurai ir 0,2 mikronu poliētersulfona filtrs.

Infūzijas sistēmai jābūt izgatavotai no kāda no šādiem materiāliem:

- polivinilhlorīds (PVH), kas satur bis(2-etilheksil) ftalātu (DEHF);
- PVH, kas satur trioktiltrimellitātu (TOTM), bez DEHF;
- polipropilēns;
- ar polietilēnu izklāts PVH;
- poliuretāns.

Nedrīkst izmantot polivinilidēna fluorīda (PVDF) vai neilona filtrus.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 1. februāris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 21. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
afliberceptum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā 4 ml flakonā ir 100 mg aflibercepta (25 mg/ml).
Vienā 8 ml flakonā ir 200 mg aflibercepta (25 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, nātrija hlorīdu, nātrija citrāta dihidrātu, citronskābes monohidrātu, polisorbātu 20, nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrātu, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrātu, nātrija hidroksīdu un/vai sāļsskābi un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

100 mg/4 ml
1 flakons
3 flakoni

200 mg/8 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienreizējas devas flakons

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai intravenozai lietošanai. Izlietot tūlīt pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Derīgums pēc atšķaidīšanas: skatīt lietošanas instrukciju.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

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

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ZALTRAP 25 mg/ml sterils koncentrāts
afliberceptum
Tikai intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai afliberceptum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt vai uzrādīt citiem veselības aprūpes speciālistiem.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ZALTRAP un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ZALTRAP lietošanas
3. Kā lieto ZALTRAP
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ZALTRAP
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ZALTRAP un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir ZALTRAP un kā tās darbojas

ZALTRAP satur aktīvo vielu afliberceptu, olbaltumvielu, kas darbojas, bloķējot jaunu asinsvadu augšanu audzējā. Lai augtu, audzējam ir nepieciešamas uzturvielas un skābeklis no asinīm. Bloķējot asinsvadu augšanu, ZALTRAP palīdz apturēt vai palēnināt audzēja augšanu.

Kādam nolūkam ZALTRAP lieto

ZALTRAP ir zāles, ko lieto, lai ārstētu progresējošus resnās vai taisnās zarnas (resnās zarnas daļas) ļaundabīgus audzējus pieaugušajiem. Šīs zāles lieto kopā ar citām zālēm, ko dēvē par ķīmijterapijas līdzekļiem, tai skaitā kopā ar 5-fluoruracilu, folīnskābi un irinotekānu.

2. Kas Jums jāzina pirms ZALTRAP lietošanas

Nelietojiet ZALTRAP šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret afliberceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ievadišanai acī, jo iespējams smags acs bojājums.

Lūdzu, izlasiet arī citu ārstēšanai izmantoto zāļu (ķīmijterapijas līdzekļu) lietošanas instrukcijas, lai novērtētu, vai tās ir Jums piemērotas. Ja neesat pārliecināts, jautāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, vai ir kādi iemesli, kuru dēļ Jūs nevarat lietot šīs zāles.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms ZALTRAP lietošanas un ārstēšanas laikā šādos gadījumos:

- ja Jums ir ar asiņošanu saistīti traucējumi vai ja pamanāt asiņošanu pēc ārstēšanas (skatīt 4. sadaļu), ja jūtat galēju nogurumu, vājumu, reiboni vai mainās Jūsu izkārnījumu krāsa. Ja asiņošana ir smaga, ārsts pārtrauks Jūsu ārstēšanu ar ZALTRAP. Tas nepieciešams tādēļ, ka ZALTRAP var paaugstināt asiņošanas risku;
- ja Jums ir jebkādas mutes dobuma vai zobu problēmas, piemēram, slikta zobu veselība vai smaganu slimība, kā arī tad, ja ir plānota zoba raušana, īpaši gadījumā, ja jau esat ārstēts ar

bisfosfonātu (lieto kaulu slimību ārstēšanai vai profilaksei). Ar ZALTRAP ārstētiem vēža slimniekiem novērota blakusparādība, ko sauc par osteonekrozi (žokļa kaula bojājums). Jums var tikt ieteikts pirms ZALTRAP terapijas sākšanas pārbaudīt zobus. ZALTRAP terapijas laikā Jums jā rūpējas par labu mutes higiēnu (arī regulāri jā tīra zobi) un ir nepieciešama regulāra zobu pārbaude. Ja valkājat zobu protēzes, jānodrošina, lai tās labi pieguļ. Ja agrāk esat saņēmis vai pašlaik saņemat intravenozi ievadāmus bisfosfonātus, jāizvairās no zobu ārstēšanas vai zobu ķirurģijas (piemēram, zoba raušanas). Informējiet ārstu, ka Jums tiek ārstēti zobi, un informējiet zobārstu, ka tiek ārstēts ar ZALTRAP. Ja ZALTRAP terapijas laikā vai pēc tās pabeigšanas Jums ir jebkādi mutes vai zobu veselības traucējumi, piemēram, kustas zobi, ir sāpes vai tūska, nedzīstošas čūlas vai ir izdalījumi, nekavējoties sazinieties ar ārstu un zobārstu, jo tās var būt žokļa osteonekrozes pazīmes;

- ja Jums ir ar zarnu iekaisumu saistītas slimības, piemēram, zarnu sienas fragmenta infekcija (ko dēvē arī par divertikulītu), kuņģa čūlas vai kolīts. Tas nepieciešams tādēļ, ka ZALTRAP var paaugstināt zarnu sienas caurumu veidošanās risku. Ja Jums tie izveidosies, ārsts pārtrauks Jūsu ārstēšanu ar ZALTRAP;
- ja Jums ir bijuši kādi patoloģiski kanālveida savienojumi vai ejas ķermenī starp iekšējiem orgāniem un ādu vai citiem audiem (ko dēvē arī par fistulām). Ja Jums ārstēšanas laikā izveidosies šāds savienojums vai eja, ārsts pārtrauks Jūsu ārstēšanu ar ZALTRAP;
- ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens. Zaltrap var paaugstināt asinsspiedienu (skatīt 4. sadaļu) un Jūsu ārstam būs jāuzrauga Jūsu asinsspiediens un, iespējams, jāpielāgo Jūsu lietotās asinsspiedienu pazeminošās zāles vai ZALTRAP deva. Tādēļ ir svarīgi arī pastāstīt ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir kādi citi sirdsdarbības traucējumi, jo paaugstināts asinsspiediens var izraisīt to pastiprināšanos;
- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienā;
- ja Jums ir elpas trūkums (aizdusa) fiziski piepūloties vai apguļoties, pārmērīgs nogurums vai kāju tūska, kas var būt sirds mazspējas pazīmes;
- ja Jums rodas asins tromba pazīmes (skatīt 4. sadaļu). Asins tromba pazīmes var būt dažādas atkarībā no tromba atrašanās vietas (piemēram, plaušās, kājā, sirdī vai galvas smadzenēs), bet iespējami tādi simptomi kā sāpes krūtīs, klepus, aizdusa vai apgrūtināta elpošana. Citas pazīmes var būt vienas vai abu kāju pietūkums, sāpes vai jutīgums vienā vai abās kājās, skartās kājas ādas krāsas pārmaiņas un siltums vai redzamas vēnas. Tie var izpausties arī kā pēkšņs sejas, roku vai kāju nejutīgums vai vājums. Citas pazīmes ir apjukums, redzes, gaitas, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi, vārdu izteikšanas traucējumi vai neskaidra runa. Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo ārsts var vēlēties ārstēt šos simptomus un pārtraukt ZALTRAP lietošanu;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi (olbaltumvielas urīnā), jo Jūsu ārsts uzraudzīs Jūsu nieru darbību un viņam var būt jāpielāgo Jūsu lietotā ZALTRAP deva;
- Jums ir pārāk mazs balto asins šūnu skaits. Zaltrap var samazināt balto asins šūnu skaitu Jūsu asinīs, un Jūsu ārsts uzraudzīs Jūsu balto asins šūnu skaitu un var iedot Jums papildu zāles to skaita palielināšanai. Ja balto asins šūnu skaits Jūsu asinīs ir mazs, Jūsu ārstam var būt jāatliek Jūsu ārstēšana;
- ja Jums ir smaga vai ilgstoša caureja, slikta dūša vai vemšana – šie traucējumi var izraisīt izteiktu organisma šķidrumu zudumu (ko dēvē par dehidratāciju). Jūsu ārstam var būt jāārstē Jūs ar citām zālēm un/vai jāievada šķidrums intravenozi;

- ja Jums kādreiz ir bijusi kāda alerģija – ārstēšanas laikā ar ZALTRAP var rasties smagas alerģiskas reakcijas (skatīt 4. sadaļu). Jūsu ārstam var būt jāārstē alerģiskā reakcija vai jāpārtrauc Jūsu ārstēšana ar ZALTRAP;
- ja Jums pēdējo četru nedēļu laikā ir izrauts zobs vai bijusi jebkāda veida operācija, vai ja Jums tiek plānota operācija vai stomatoloģiska vai medicīniska procedūra, vai arī Jums ir nesadzījusī pēcoperācijas brūce. Jūsu ārsts uz laiku pārtrauks ārstēšanu pirms un pēc operācijas;
- ja Jums ir krampju lēkmes. Ja Jums ir redzes pārmaiņas vai apjukums, ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar ZALTRAP;
- ja Jūs esat 65 gadus vecs vai vecāks un Jums rodas caureja, reibonis, vājums, ķermeņa masas vai izteikts organisma šķidrumu zudums (ko dēvē par dehidratāciju). Ārstam Jūs rūpīgi jāuzrauga;
- ja Jūsu ikdienas aktivitātes ir ierobežotas vai pasliktinās ārstēšanas gaitā. Ārstam Jūs rūpīgi jāuzrauga.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms ZALTRAP lietošanas un ārstēšanas laikā.

Ārstēšanas laikā ārsts veiks vairākas pārbaudes, lai kontrolētu Jūsu organisma funkcijas un zāļu iedarbību. Pārbaudes var ietvert asins un urīna analīzes, rentgenoloģisku izmeklēšanu vai cita veida skenēšanu un/vai citas pārbaudes.

ZALTRAP ievada pilienu infūzijas veidā kādā no Jūsu vēnām (intravenozi), lai ārstētu progresējošu resnās vai taisnās zarnas vēzi. ZALTRAP nedrīkst injicēt acī, jo tas var izraisīt smagu acs bojājumu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo ZALTRAP lietošanas drošums un ieguvums bērniem un pusaudžiem nav pierādīts.

Citas zāles un ZALTRAP

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmācai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm vai augu izcelsmes zālēm.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Jūs nedrīkstat lietot ZALTRAP grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad Jūs vai Jūsu ārsts nolemj, ka ieguvums Jums ir lielāks nekā iespējamais risks Jums vai Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcija (sīkāku informāciju par sieviešu kontracepciju skatīt turpmāk sadaļā “Kontracepcija”). Šīs zāles var nodarīt kaitējumu Jūsu nedzimušajam bērnam, jo tās var pārtraukt jaunu asinsvadu veidošanos.

Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Tas nepieciešams tādēļ, ka nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā.

ZALTRAP var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību. Ja plānojat grūtniecību vai vēlaties kļūt par bērna tēvu, konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija

Sievietēm, kuras var dzemdēt bērnu, jālieto efektīva kontracepcija:

- ārstēšanas laikā ar ZALTRAP un
- 3 mēnešus pēc pēdējās ārstēšanas devas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jums var būt blakusparādības, kas ietekmē redzi, koncentrēšanās spēju vai reaģēšanas spēju. Ja tā notiek, nevadiet automašīnu, nelietojiet instrumentus un neapkalpoiet mehānismus.

ZALTRAP satur nātriju

Šīs zāles satur līdz 22 mg nātrija (vārāmās sāls galvenā sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas atbilst 1,1% ieteiktā maksimālā ar uzturu uzņemamā nātrija daudzuma dienā pieaugušajiem.

3. Kā lietot ZALTRAP

ZALTRAP Jums ievadīs ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā pieredzējis ārsts vai medmāsa. To ievada pilienu infūzijas veidā vienā no Jūsu vēnām (intravenozi). ZALTRAP nedrīkst injicēt acī, jo tas var izraisīt smagu ādas bojājumu.

Zāles pirms ievadīšanas ir jāatšķaida. Kopā ar šo instrukciju tiek sniegta arī praktiska informācija ārstiem, medmāsām un farmaceitiem par rīkošanos ar šīm zālēm un to lietošanu.

Kādu zāļu devu un cik bieži Jums ievadīs

- Pilienu infūzija ilgst aptuveni vienu stundu.
- Infūziju parasti Jums ievadīs reizi divās nedēļās.
- Ieteicamā deva ir 4 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas. Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu.
- Ārsts noteiks, cik bieži Jums jāievada zāles un vai ir jāmaina to deva.

ZALTRAP lieto kopā ar citām zālēm, ko dēvē par ķīmijterapijas līdzekļiem, tai skaitā kopā ar 5-fluoruracilu, folīnskābi un irinotekānu. Ārsts noteiks šo citu ķīmijterapijas līdzekļu nepieciešamās devas.

Ārstēšana turpināsies, kamēr Jūsu ārsts uzskatīs, ka tā sniedz Jums ieguvumu, un kamēr blakusparādības būs pieņemamas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Tālāk minētās blakusparādības novērotas, lietojot ZALTRAP kopā ar ķīmijterapiju.

Būtiskas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šīm būtiskajām blakusparādībām – Jums steidzami var būt nepieciešama medicīniska palīdzība:

- **Asiņošana: ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) – tā ietver asiņošanu no deguna, bet var ietvert arī smagu asiņošanu no zarnām un citām ķermeņa daļām, kā rezultātā var iestāties nāve. Pazīmes var būt ļoti izteikts nogurums, vājums un/vai reibonis, kā arī izkārnījumu krāsas pārmaiņas.
- **Mutes, zobu un/vai žokļa sāpes, mutes dobuma tūska vai nedzīstošas čūlas mutē vai žoklī, izdalījumi, žokļa nejutīgums vai smaguma sajūta vai zobu kustēšanās: retāk** (var rasties ne vairāk kā vienam no 100 cilvēkiem). Šie simptomi var būt žokļa kaulaudu bojājuma (osteonekrozes) pazīmes. Ja ZALTRAP terapijas laikā vai pēc tās pabeigšanas Jums ir šādi simptomi, nekavējoties informējiet ārstu un zobārstu.

- **Zarnu caurumi** (ko dēvē arī par kuņģa-zarnu trakta perforāciju): **retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) – tas ir caurums kuņģī, barības vadā, tievajā vai resnajā zarnā. Tas var izraisīt nāvi. Pazīmes var būt sāpes vēderā, vemšana, drudzis vai drebuļi.
- **Savienojumi vai ejas organismā starp iekšējiem orgāniem un ādu vai citiem audiem** (ko dēvē arī par fistulām): **bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) – šie patoloģiskie caurulēm līdzīgie savienojumi vai ejas var veidoties, piemēram, starp tievo zarnu un ādu. Dažreiz atkarībā no rašanās vietas Jums tajā var būt neparasti izdalījumi. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu.
- **Paaugstināts asinsspiediens** (ko dēvē arī par hipertensiju): **ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) – tas var rasties vai pastiprināties. Ja asinsspiediens netiek kontrolēts, tas var izraisīt insultu, sirds un nieru darbības traucējumus. Jūsu ārstam visu ārstēšanas laiku jākontrolē Jūsu asinsspiediens.
- **Sirds mazspēja: retāk** (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem). Pazīmes var būt elpas trūkums apguļoties vai fiziski piepūloties, pārmērīgs nogurums vai kāju tūska.
- **Artēriju nosprostošanās ar asins trombu** (ko dēvē arī par arteriālu trombemboliju): **bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) – tā var izraisīt insultu vai sirdslēkmi. Pazīmes var būt sāpes vai smaguma sajūta krūtīs, pēkšņs nejutīgums vai vājuma sajūta sejā, rokās vai kājās. Citas pazīmes ir apjukums; redzes, gaitas, koordinācijas vai līdzsvara traucējumi; vārdu izteikšanas traucējumi vai neskaidra runa.
- **Vēnu nosprostošanās ar asins trombu** (ko dēvē arī par venozu trombemboliju): **bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) – tā var ietvert asins trombu plaušās vai kājās. Pazīmes var būt sāpes krūtīs, klepus, elpas trūkums, apgrūtināta elpošana vai asiņu atkrēpošana. Citas pazīmes var būt vienas vai abu kāju pietūkums, sāpes vai jutīgums vienā vai abās kājās, stāvēt vai staigājot, skartās kājas ādas siltums, skartās kājas āda kļuvusi sarkana vai vērojamas citādas krāsas pārmaiņas vai redzamas vēnas.
- **Olbaltumvielas urīnā** (ko dēvē arī par proteinūriju): **ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) – tās ļoti bieži konstatē analīzēs. Pazīmes var būt pēdu vai visa ķermeņa tūska un iespējama arī saistība ar nieru slimību.
- **Mazs balto asins šūnu skaits** (ko dēvē arī par neitropēniju): **ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) – tas var izraisīt smagas infekcijas. Jūsu ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai visu ārstēšanas laiku kontrolētu balto asins šūnu skaitu Jūsu asinīs. Ārsts var arī parakstīt zāles, ko dēvē par G-CSF, lai palīdzētu novērst komplikācijas, ja Jūsu balto asins šūnu skaits ir pārāk mazs. Infekcijas pazīmes var būt drudzis, drebuļi, klepus, dedzinoša sajūta urinācijas laikā vai muskuļu sāpes. Ārstēšanās laikā ar šīm zālēm Jums bieži jākontrolē ķermeņa temperatūra.
- **Caureja un dehidratācija: ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) caureja un **bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) dehidratācija – smaga caureja un vemšana var izraisīt pārmērīgu organisma šķidruma zudumu (ko dēvē par dehidratāciju) un organisma sāļu (elektrolītu) zudumu. Pazīmes var būt reibonis, īpaši pieceļoties no sēdus stāvokļa stāvus. Jums var būt nepieciešama ārstēšanās slimnīcā. Jūsu ārsts var iedot Jums zāles caurejas un vemšanas apturēšanai vai ārstēšanai.
- **Alerģiskas reakcijas: bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) – tās var rasties dažu minūšu laikā pēc infūzijas. Alerģiskas reakcijas pazīmes var būt izsitumi vai nieze, ādas apsārtums, reibonis vai ģībonis, elpas trūkums, saspringuma sajūta krūtīs vai rīklē vai sejas tūska. Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ZALTRAP infūzijas laikā vai neilgi pēc tās ir kāda no šīm pazīmēm.

- **Lēni dzīstošas vai nedzīstošas brūces: retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) – traucēta rētas dzīšana vai slēgšanās vai sadzijušas brūces atkārtota atvēršanās. Ārsts pārtrauks šo zāļu lietošanu Jums vismaz četras nedēļas pirms plānotās operācijas un līdz pilnīgai brūces sadzīšanai.
- **Blakusparādība, kas ietekmē Jūsu nervu sistēmu** (ko dēvē par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu jeb *PRES*): **retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) – pazīmes var būt galvassāpes, redzes pārmaiņas, apjukums vai lēkmes ar paaugstinātu asinsspiedienu vai bez tā.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija);
- noteiktu asins šūnu, kas nodrošina asins sarecēšanu, skaita samazināšanās (trombocitopēnija); samazināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- deguna asiņošana;
- balss pārmaiņas, piemēram, balss aizsmakums;
- apgrūtināta elpošana;
- sāpīgas čūlas mutē;
- sāpes vēderā;
- plauktu un pēdu pietūkums un nejutīgums, kas rodas ķīmijterapijas laikā (ko dēvē par palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindromu);
- noguruma vai vājuma sajūta;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- nieru darbības traucējumi ar kreatinīna (nieru darbības rādītāja) līmeņa palielināšanos;
- aknu darbības traucējumi ar aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnceļu infekcija;
- deguna un augšējās rīkles daļas iekaisums;
- sāpes mutē vai rīklē;
- izdalījumi no deguna;
- hemoroīdi, asiņošana vai sāpes taisnajā zarnā;
- mutes dobuma iekaisums;
- zobu sāpes;
- ādas krāsas pārmaiņas.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- olbaltumvielu daudzuma palielināšanās urīnā, holesterīna līmeņa paaugstināšanās asinīs un pietūkums pārmērīgas šķidruma aiztures dēļ (tūska) (ko dēvē arī par nefrotisko sindromu);
- asins trombi ļoti sīkos asinsvados (ko dēvē arī par trombotisku mikroangiopātiju).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- asinsvadu sienas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (aneirisma un artēriju disekcijas).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ZALTRAP

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes un uz flakona etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Informācija par ZALTRAP uzglabāšanu un lietošanas laiku pēc atšķaidīšanas un sagatavošanas lietošanai ir sniegta sadaļā „Praktiska informācija veselības aprūpes speciālistiem par ZALTRAP 25 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai sagatavošanu un lietošanu” šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Nelietojiet ZALTRAP, ja flakonā vai infūziju maisā pamanāt kādas daļiņas vai krāsas pārmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiņiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ZALTRAP satur

- Aktīvā viela ir aflibercepts. Viens ml koncentrāta satur 25 mg aflibercepta. Viens 4 ml koncentrāta flakons satur 100 mg aflibercepta. Viens 8 ml koncentrāta flakons satur 200 mg aflibercepta.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts, polisorbāts 20, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidroksīds un/vai sālsskābe un ūdens injekcijām.

ZALTRAP ārējais izskats un iepakojums

ZALTRAP ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts). Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.

- 4 ml koncentrāta 5 ml dzidra borsilikāta stikla flakonā (I tipa), kas noslēgts ar flancētu aizbāzni un noņemamu vāciņu, un ievietotu, pārklātu noslēdzošu disku. Iepakojumā pa 1 vai 3 flakoniem.
- 8 ml koncentrāta 10 ml dzidra borsilikāta stikla flakonā (I tipa), kas noslēgts ar flancētu aizbāzni un noņemamu vāciņu, un ievietotu, pārklātu noslēdzošu disku. Iepakojumā pa 1 flakonam.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

**PRAKTISKA INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM
PAR ZALTRAP 25 mg/ml KONCENTRĀTA INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI
SAGATAVOŠANU UN LIETOŠANU**

Šī informācija papildina lietotājam 3. un 5. sadaļā sniegto informāciju.

Pirms infūziju šķīduma sagatavošanas ir svarīgi izlasīt visus norādījumus par procedūru.

ZALTRAP ir sterils, konservantus nesaturošs un apirogēns koncentrāts, tādēļ infūziju šķīdums jāpagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot drošas procedūras un ievērojot aseptikas noteikumus.

Rīkojoties ar ZALTRAP, jāievēro piesardzība, izmantojot vilkmes ierīces, personīgos aizsarglīdzekļus (piemēram, cimdus) un ievērojot sagatavošanas procedūras.

Infūziju šķīduma sagatavošana

- Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet ZALTRAP. Koncentrāta šķīdumam ir jābūt dzidram un bez daļiņām.
- Ņemot vērā pacientam nepieciešamo devu, atvelciet nepieciešamo ZALTRAP koncentrāta tilpumu no flakona. Infūziju šķīduma sagatavošanai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons.
- Atšķaidiet to saturu līdz nepieciešamajam ievadāmajam tilpumam ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu vai 5 % glikozes šķīdumu infūzijām. ZALTRAP šķīduma intravenozai infūzijai galīgajai koncentrācijai jābūt robežās no 0,6 mg/ml līdz 8 mg/ml aflibercepta.
- Jāizmanto PVH saturoši DEHF infūziju maisi vai poliolefīna infūziju maisi.
- Pagatavotais šķīdums pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu un krāsas pārmaiņu. Ja redzamas krāsas pārmaiņas vai sīkas daļiņas, pagatavotais šķīdums jāiznīcina.
- ZALTRAP flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai. Neievadiet adatu flakonā vēlreiz pēc sākotnējās caurduršanas. Neizlietots koncentrāts ir jāiznīcina.

Sagatavota šķīduma uzglabāšanas laiks infūzijas maisā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā un 8 stundas 25°C temperatūrā.

No mikrobioloģijas viedokļa, šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties.

Ja to nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C - 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Lietošanas veids

ZALTRAP drīkst ievadīt vienīgi intravenozas infūzijas veidā vienas stundas laikā. ZALTRAP koncentrāta hiperosmolaritātes (1000 mOsmol/kg) dēļ neatšķaidītu ZALTRAP koncentrātu nedrīkst ievadīt intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā. ZALTRAP nedrīkst ievadīt intravitreālas injekcijas veidā (skatīt lietošanas instrukcijas 2. sadaļu).

Katrs flakons ar koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai (viena deva).

Atšķaidīti ZALTRAP šķīdumi jāievada, izmantojot infūzijas sistēmas ar 0,2 mikronu poliētersulfona filtru.

Infūziju sistēmai jābūt izgatavotai no kāda no šādiem materiāliem:

- polivinilhlorīds (PVH), kas satur bis(2-etilheksil) ftalātu (DEHF);
- PVH, kas satur trioktiltrimellitātu (TOTM), bez DEHF;
- polipropilēns;
- ar polietilēnu izklāts PVH;
- poliuretāns.

Nedrīkst izmantot polivinilidēnfluorīda (PVDF) vai neilona filtrus.

Iznīcināšana

Visas neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.