PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZALTRAP 25 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 25 mg afliberceptu*.

Jedna injekčná liekovka s objemom 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg afliberceptu.
Jedna injekčná liekovka s objemom 8 ml koncentrátu obsahuje 200 mg afliberceptu.

* Aflibercept sa vyrába technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom expresnom systéme ovariálnych buniek čínskeho škrečka (CHO) K-1.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 0,484 mmol sodíka, čo zodpovedá 11,118 mg sodíka a 8 ml injekčná liekovka obsahuje 0,967 mmol sodíka, čo zodpovedá 22,236 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).
Koncentrát je číry, bezfarebný až svetlo žltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ZALTRAP je v kombinácii s chemoterapiou irinotekan/5-fluorouracil/kyselina folínová (FOLFIRI) indikovaný u dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (MCRC), ktorý je rezistentný alebo progredoval po režime obsahujúcom oxaliplatinu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

ZALTRAP sa má podávať iba pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním antineoplastických liekov.

<u>Dávkovanie</u>
Odporúčaná dávka ZALTRAPU je 4 mg/kg telesnej hmotnosti podávaného vo forme intravenóznej infúzie po dobu 1 hodiny, s následným podaním režimu FOLFIRI. Táto liečba predstavuje jeden liečebný cyklus.

Predpísaný režim FOLFIRI zahŕňa irinotekan 180 mg/m^2 podávaný vo forme intravenóznej infúzie po dobu 90 minút a kyselinu folínovú (DL racemická zmes) 400 mg/m^2 podávanú vo forme intravenóznej infúzie po dobu 2 hodín v rovnakom čase v deň 1 použitím Y-linky, po ktorej nasleduje podanie intravenózneho bolusu 5-fluorouracilu (5-FU) v dávke 400 mg/m^2 a následne 5-FU 2 400 mg/m^2 vo forme kontinuálnej intravenóznej infúzie po dobu 46 hodín.

Liečebný cyklus sa opakuje každé 2 týždne.

V liečbe ZALTRAPOM sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do výskytu neprijateľnej toxicity.

Úprava dávky
ZALTRAP sa musí prestať podávať v nasledujúcich prípadoch (pozri časť 4.4):
- Závažné krvácanie
- Gastrointestinálna (GI) perforácia
- Vznik fistuly
- Hypertenzia, ktorá nie je adekvátne kontrolovaná antihypertenzívnou liečbou alebo výskyt hypertenznej krízy alebo hypertenznej encefalopatie
- Srdcové zlyhávanie a znížená ejekčná frakcia
- Arteriálne tromboembolické príhody (ATE)
- Venózne tromboembolické príhody stupňa 4 (vrátane pľúcnej embólie)
- Nefrotický syndróm alebo trombotická mikroangiopatia (TMA)
- Závažné alergické reakcie (vrátane bronchospazmu, dyspnoe, angioedému a anafylaxie) (pozri časti 4.3 a 4.4)
- Zhoršenie hojenia rán vyžadujúce lekársky zásah
- Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES) (tiež známy ako syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS))

Podávanie ZALTRAPU musí byť najmenej 4 týždne pred plánovaným chirurgickým zákrokom dočasne prerušené (pozri časť 4.4).

ZALTRAP/FOLFIRI Odklad liečby alebo úprava dávky	
Neutropénia alebo trombocytopénia (pozri časti 4.4 a 4.8)	Podávanie režimu ZALTRAP/FOLFIRI sa musí odložiť, pokiaľ počet neutrofilov nedosiahne hodnoty ≥ 1,5 x 10^9/l alebo počet trombocytov ≥ 75 x 10^9/l.
Febrilná neutropénia alebo neutropenická sepsa	Dávka irinotekanu sa musí v nasledujúcich cykloch znížiť o 15 – 20 %. V prípade recidívy sa musí tiež znížiť bolus a infúzne dávky 5-FU v nasledujúcich cykloch o 20 %. V prípade recidívy po znížení dávok irinotekanu a 5-FU, je možné zvážiť zníženie dávky ZALTRAPU na 2 mg/kg. Je možné zvážiť použitie rastového faktoru stimulujúceho kolónie granulocytov (G-CSF).
Mierne až stredne závažné alergické reakcie na ZALTRAP (vrátane sčervenania, vyrážky, žihľavky a svrbenia) (pozri časť 4.4)	Pokiaľ reakcia neustúpi, musí byť podávanie infúzie dočasne zastavené. V klinicky indikovaných prípadoch je možné použiť liečbu kortikosteroidmi a/alebo antihistaminikami. V nasledujúcich cykloch je možné zvážiť preventívnu liečbu kortikosteroidmi a/alebo antihistaminikami.
Závažné alergické reakcie (vrátane bronchospazmu, dyspnoe, angioedému a anafylaxie) (pozri časti 4.3 a 4.4)	Musí sa ukončiť podávanie režimu ZALTRAP/FOLFIRI a vykonať príslušná liečba.
ZALTRAP Odklad liečby a úprava dávky	

Hypertenzia (pozri časť 4.4)	Liečba ZALTRAPOM sa musí dočasne prerušiť, pokiaľ nebude hypertenzia pod kontrolou. Ak aj napriek optimálnej liečbe dôjde k recidíve medicínsky významnej alebo závažnej hypertenzie, musí sa liečba ZALTRAPOM prerušiť, pokiaľ nebude hypertenzia pod kontrolou a v nasledujúcich cykloch sa musí dávka znížiť na 2 mg/kg.
Proteinúria (pozri časť 4.4)	Liečba ZALTRAPOM sa musí dočasne prerušiť, ak proteinúria dosiahne hodnoty ≥ 2 gramy za 24 hodín a obnoviť pri poklese proteinúrie < 2 gramy za 24 hodín. V prípade recidívy sa liečba musí prerušiť až do poklesu proteinúrie < 2 gramy za 24 hodín a potom dávka znížiť na 2 mg/kg.
FOLFIRI Úprava dávky pri použití v kombinácii so ZALTRAPOM	
Závažná stomatitída a syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	Bolus a infúzna dávka 5-FU sa musí znížiť o 20 %.
Závažná forma hnačky	Dávka irinotekanu sa musí znížiť o 15 – 20 %. V prípade recidívy závažnej formy hnačky v nasledujúcich cykloch sa tiež musí znížiť bolus a infúzna dávka 5-FU o 20 %. Ak závažná forma hnačky pretrváva po oboch zníženiach dávky, musí sa liečba režimom FOLFIRI ukončiť. V prípade potreby sa môže použiť liečba antidiaroikami a rehydratácia.

Ďalšie toxicity súvisiace s irinotekanom, 5-FU alebo kyselinou folínovou sú uvedené v príslušných aktuálnych súhrnoch charakteristických vlastností liekov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti
V pilotnej štúdii MCRC bolo 28,2 % pacientov vo veku ≥ 65 a < 75 rokov a 5,4 % pacientov vo veku ≥ 75 rokov. U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky ZALTRAPU.

Porucha funkcie pečene
Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie so ZALTRAPOM u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). Klinické údaje naznačujú, že u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky afliberceptu. Nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa podávania afliberceptu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie so ZALTRAPOM u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Klinické údaje naznačujú, že u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatočnej dávky afliberceptu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je k dispozícii iba veľmi obmedzené množstvo údajov, preto musia byť títo pacienti liečení s opatrnosťou.

Pediatrická populácia
Neexistuje žiadne relevantné použitie ZALTRAPU u pediatrickej populácie v indikácii metastatického kolorektálneho karcinómu.

Spôsob podávania
ZALTRAP je určený iba na podanie formou intravenóznej infúzie po dobu 1 hodiny. Vzhľadom na hyperosmolalitu (1 000 mOsmol/kg) koncentrátu ZALTRAPU sa nesmie neriedený koncentrát ZALTRAPU podávať vo forme intravenóznej injekcie „push“ alebo intravenózneho bolusu. ZALTRAP sa nesmie podávať formou intravitreálnej injekcie (pozri časť 4.3 a 4.4).

Každá injekčná liekovka infúzneho koncentrátu je iba na jednorazové použitie (jednodávková).

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku
Pokyny na nariedenie lieku pred podaním a infúzne sety na podávanie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Oftalmologické/intravitreálne použitie vzhľadom na hyperosmotické vlastnosti ZALTRAPU (pozri časť 4.4).

Kontraindikácie týkajúce sa jednotlivých zložiek FOLFIRI (irinotekan, 5-FU a kyselina folínová) sú uvedené v príslušných aktuálnych súhrnoch charakteristických vlastností liekov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvácanie
U pacientov liečených afliberceptom bolo hlásené zvýšené riziko krvácania, vrátane závažných a niekedy fatálnych hemoragických príhod (pozri časť 4.8).

U pacientov sa musia sledovať príznaky a prejavy GI krvácania a iného závažného krvácania. Aflibercept sa nesmie podávať pacientom so závažným krvácaním (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI bola hlásená trombocytopénia. Kompletný krvný obraz (complete blood count, CBC) vrátane počtu trombocytov sa odporúča sledovať na začiatku liečby, pred začatím každého cyklu afliberceptu a podľa klinickej potreby. Podanie režimu ZALTRAP/FOLFIRI sa musí odložiť, pokiaľ počet trombocytov nedosiahne $\geq 75 \times 10^9$/l (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálna perforácia
U pacientov liečených afliberceptom bola hlásená GI perforácia vrátane fatálnej GI perforácie (pozri časť 4.8).

U pacientov sa musia sledovať príznaky a prejavy GI perforácie. U pacientov, u ktorých sa vyskytne GI perforácia, sa musí liečba afliberceptom ukončiť (pozri časť 4.2).

Vznik fistuly
U pacientov liečených afliberceptom bol hlásený vznik fistuly v oblasti GI traktu aj mimo neho (pozri časť 4.8).

U pacientov, u ktorých sa vytvorila fistula, sa musí liečba afliberceptom ukončiť (pozri časť 4.2).

Hypertenzia
U pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI sa pozorovalo zvýšené riziko hypertenzie stupňa 3 – 4 (vrátane hypertenzie a jedného prípadu esenciálnej hypertenzie, pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby afliberceptom sa musí zaistiť adekvátna kontrola preexistujúcej hypertenzie. Ak hypertenziu nie je možné primerane kontrolovať, liečba afliberceptom sa nesmie začať. Počas liečby

afliberceptom sa odporúča sledovať krvný tlak každé dva týždne, vrátane zmerania krvného tlaku pred každým podaním alebo podľa klinickej potreby. V prípade hypertenzie v priebehu liečby afliberceptom sa musí zaistiť kontrola krvného tlaku vhodnou antihypertenznou liečbou a pravidelne sledovať krvný tlak. Ak aj napriek optimálnej liečbe dôjde k recidíve medicínsky významnej alebo závažnej hypertenzie, musí sa liečba afliberceptom prerušiť, pokiaľ sa nedosiahne kontrola hypertenzie a znížiť dávka afliberceptu v nasledujúcich cykloch na 2 mg/kg. Ak nie je možné dosiahnuť adekvátnu kontrolu hypertenzie použitím náležitej antihypertenznej liečby alebo znížením dávky afliberceptu alebo ak sa vyskytne hypertenzná kríza alebo hypertenzná encefalopatia, liečba afliberceptom sa musí trvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Hypertenzia môže spôsobiť exacerbáciu základného kardiovaskulárneho ochorenia. U pacientov, ktorí majú v anamnéze klinicky významné kardiovaskulárne ochorenie, ako napr. ischemická choroba srdca alebo kongestívne srdcové zlyhanie, je potrebná zvýšená opatrnosť pri liečbe ZALTRAPOM. Pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhaním triedy NYHA III alebo IV nesmú byť liečení ZALTRAPOM.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie
Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby ZALTRAPOM je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Srdcové zlyhávanie a znížená ejekčná frakcia
U pacientov liečených ZALTRAPOM bolo hlásené srdcové zlyhávanie a znížená ejekčná frakcia. Počas užívania ZALTRAPU pacientom je potrebné zvážiť pred začiatkom liečby a potom v pravidelných intervaloch vyšetrenia funkcie ľavej komory. U pacientov musia byť sledované prejavy a príznaky srdcového zlyhávania a zníženej ejekčnej frakcie. U pacientov, u ktorých sa vyskytne srdcové zlyhávanie a znížená ejekčná frakcia, sa musí liečba ZALTRAPOM ukončiť.

Trombotické a embolické príhody

Arteriálne tromboembolické príhody (ATE)
U pacientov liečených afliberceptom boli pozorované ATE (vrátane tranzitórneho ischemického ataku, cievnej mozgovej príhody, angíny pektoris, intrakardiálneho trombu, infarktu myokardu, arteriálnej embólie a ischemickej kolitídy) (pozri časť 4.8).

U pacientov, u ktorých sa vyskytne ATE, sa musí liečba afliberceptom ukončiť (pozri časť 4.2).

Venózne tromboembolické príhody (VTE)
U pacientov liečených afliberceptom boli hlásené VTE vrátane hlbokej žilovej trombózy (deep vein thrombosis, DVT) a pľúcnej embólie (zriedka fatálne) (pozri časť 4.8).

U pacientov so život ohrozujúcimi (stupeň 4) tromboembolickými príhodami (vrátane pľúcnej embólie) sa musí liečba ZALTRAPOM ukončiť (pozri časť 4.2). Pacientom s hlbokou žilovou trombózou stupňa 3 sa musia podávať antikoagulanciá podľa klinickej potreby a v liečbe afliberceptom sa môže pokračovať. V prípade recidívy, napriek zodpovedajúcej antikoagulačnej liečbe, sa musí liečba afliberceptom ukončiť. Pacienti s tromboembolickými príhodami tretieho alebo nižšieho stupňa musia byť dôkladne monitorovaní.

Proteinúria
U pacientov liečených afliberceptom bola pozorovaná závažná proteinúria, nefrotický syndróm a trombotická mikroangiopatia (TMA) (pozri časť 4.8).

Pred každým podaním afliberceptu sa musí sledovať proteinúria analýzou moču pomocou diagnostického prúžku a/alebo stanovením pomeru bielkovina/kreatinín vo vzorke moču (urinary protein creatinine ratio, UPCR) kvôli rozvoju alebo zhoršeniu proteinúrie. Pacienti s hodnotou ≥ 2+ pri stanovení bielkovín pomocou diagnostického prúžku alebo s hodnotou UPCR > 1 alebo pomerom

bielkovina/kreatinín (protein/creatinine ratio, PCR) > 100 mg/mmol musia podstúpiť 24 hodinový odber moču.

Podávanie afliberceptu sa musí prerušiť, ak proteinúria dosiahne hodnoty ≥ 2 gramy za 24 hodín a obnoviť pri poklese proteinúrie < 2 gramy za 24 hodín. Pri recidíve sa musí liečba prerušiť až do poklesu proteinúrie na < 2 gramy za 24 hodín a potom znížiť dávka na 2 mg/kg. U pacientov, u ktorých dôjde k rozvoju nefrotického syndrómu alebo TMA, sa musí liečba ukončiť (pozri časť 4.2).

Neutropénia a neutropenické komplikácie
U pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI bol pozorovaný zvýšený výskyt neutropenických komplikácií (febrilná neutropénia a neutropenická infekcia) (pozri časť 4.8).

Na začiatku liečby a pred začatím každého cyklu afliberceptu sa odporúča sledovanie kompletného krvného obrazu (CBC), vrátane diferenciálneho krvného obrazu. Podanie ZALTRAPU/FOLFIRI sa musí odložiť, pokiaľ počet neutrofilov nedosiahne ≥ 1,5 x 10^9/l (pozri časť 4.2). U pacientov, ktorí môžu byť vystavení vyššiemu riziku neutropenických komplikácií, možno zvážiť terapeutické použitie G-CSF pri prvom výskyte neutropénie ≥ 3 stupňa závažnosti a sekundárnu profylaxiu.

Hnačka a dehydratácia
U pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI bol pozorovaný vyšší výskyt závažnej formy hnačky (pozri časť 4.8).

V prípade potreby je nutná úprava dávky režimu FOLFIRI (pozri časť 4.2), liečba antidiaroikami a rehydratácia.

Hypersenzitívne reakcie
V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC boli u pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI hlásené hypersenzitívne reakcie (pozri časť 4.8).

V prípade závažnej hypersenzitívnej reakcie (vrátane bronchospazmu, dyspnoe, angioedému a anafylaxie) sa musí liečba afliberceptom ukončiť a zaistiť primerané terapeutické opatrenia (pozri časť 4.2).

V prípade miernej až stredne závažnej hypersenzitívnej reakcie na ZALTRAP (vrátane sčervenania, vyrážky, žihľavky a svrbenia) sa musí podávanie afliberceptu dočasne prerušiť až do odoznenia reakcie. V klinicky indikovaných prípadoch možno začať liečbu kortikosteroidmi a/alebo antihistaminikami. V nasledujúcich cykloch možno zvážiť preventívnu liečbu kortikosteroidmi a/alebo antihistaminikami (pozri časť 4.2). Pri opakovanej liečbe pacientov s predchádzajúcim výskytom hypersenzitívnych reakcií je potrebná zvýšená opatrnosť, pretože u niektorých pacientov bola pozorovaná recidivujúca hypersenzitívna reakcia aj napriek profylaxii, vrátane kortikosteroidov.

Zhoršené hojenie rán
U zvieracích modelov zhoršil aflibercept hojenie rán (pozri časť 5.3).

Možnosť zhoršeného hojenia rán (dehiscencia rany, prestup obsahu z anastomózy) bola hlásená v súvislosti s afliberceptom (pozri časť 4.8).

Najmenej 4 týždne pred elektívnou operáciou sa musí liečba afliberceptom prerušiť.

Odporúča sa, aby sa liečba afliberceptom nezačala najmenej 4 týždne po rozsiahlom chirurgickom zákroku a pokiaľ sa operačná rana úplne nezahojí. Pri menších chirurgických výkonoch, ako je zavedenie centrálneho žilového prístupu alebo portu, biopsia a extrakcia zubu, možno liečbu začať alebo obnoviť hneď ako sa rana úplne zahojí. Liečba afliberceptom sa musí ukončiť u pacientov so zhoršeným hojením rán, u ktorých je potrebný lekársky zákrok (pozri časť 4.2).

Osteonekróza čeľuste (Osteonecrosis of the jaw, ONJ)

Zaznamenané boli prípady ONJ u pacientov s nádorovým ochorením, ktorí boli liečení ZALTRAPOM, z nich niektorí sa liečili vopred alebo súbežne intravenóznymi bisfosfonátmi, pre ktoré je ONJ identifikovaným rizikom. Opatrnosť je potrebná v prípade súbežného alebo následného podávania ZALTRAPU a intravenóznych bisfosfonátov.
Invazívne stomatologické zákroky sú taktiež identifikovaný rizikový faktor. Pred začatím liečby ZALTRAPOM sa musí zvážiť zubné vyšetrenie a vhodné preventívne zubné ošetrenie. U pacientov liečených ZALTRAPOM a pacientom, ktorým sa podávali alebo sa podávajú intravenózne bisfosfonáty, sa nemajú, pokiaľ je to možné, vykonávať invazívne stomatologické zákroky (pozri časť 4.8).

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)
V pilotnej štúdii fázy III zahŕňajúcej pacientov s MCRC nebol hlásený výskyt PRES. V iných štúdiách bol výskyt PRES hlásený u pacientov liečených afliberceptom v monoterapii a v kombinácii s inými chemoterapeutikami (pozri časť 4.8).

PRES sa môže prejaviť vo forme zmien duševného stavu, epileptických záchvatov, nevoľnosti, vracania, bolesti hlavy alebo porúch videnia. Diagnózu PRES je potrebné potvrdiť magnetickým rezonančným vyšetrením mozgu (Magnetic Resonance Imaging, MRI).

U pacientov, u ktorých sa vyvinie PRES, sa musí aflibercept vysadiť (pozri časť 4.2).

Starší pacienti
U starších pacientov vo veku ≥ 65 rokov bolo zvýšené riziko hnačky, závratov, asténie, úbytku telesnej hmotnosti a dehydratácie. Aby bolo možné rýchlo určiť a liečiť príznaky a prejavy hnačky a dehydratácie a minimalizovať potenciálne riziko, odporúča sa starostlivé sledovanie (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie obličiek
K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov ohľadom pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek liečených afliberceptom. Nie je potrebná úprava dávkovania afliberceptu (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Výkonnostný stav a komorbidity
Pacienti, ktorí majú výkonnostný stav podľa kritérií ECOG ≥ 2 alebo majú závažné komorbidity, môžu mať vyššie riziko zlých klinických výsledkov a musí sa u nich dôkladne sledovať včasné zhoršenie klinického stavu.

Intravitreálne použitie mimo schválené indikácie (off-label)
ZALTRAP je hyperosmotický roztok, ktorý svojím zložením nie je kompatibilný s vnútroočným prostredím. ZALTRAP sa nesmie podávať formou intravitreálnej injekcie (pozri časť 4.3).

ZALTRAP obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 22 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,1% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Analýza populačnej farmakokinetiky a porovnanie medzi štúdiami neodhalili žiadnu farmakokinetickú liekovú interakciu medzi afliberceptom a režimom FOLFIRI.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku / Antikoncepcia u žien
Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené, že v priebehu liečby ZALTRAPOM nesmú otehotnieť a informované o potenciálnom nebezpečenstve pre plod. Ženy vo fertilnom veku liečené ZALTRAPOM musia v priebehu liečby a 3 mesiace po poslednej dávke lieku používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita
Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití afliberceptu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Vzhľadom na to, že angiogenéza má zásadný význam na vývoj plodu, môže inhibícia angiogenézy po podaní ZALTRAPU viesť k nežiaducim účinkom na tehotenstvo. ZALTRAP sa môže použiť jedine v prípade, ak potenciálny prínos odôvodňuje potenciálne riziko v tehotenstve. Ak pacientka otehotnie v priebehu liečby ZALTRAPOM, musí byť informovaná o potenciálnom nebezpečenstve pre vyvíjajúci sa plod.

Dojčenie
Neuskutočnili sa žiadne štúdie, ktoré by hodnotili vplyv ZALTRAPU na tvorbu materského mlieka, jeho prítomnosť v materskom mlieku alebo jeho účinky na dojčené dieťa.

Nie je známe, či sa aflibercept vylučuje do materského mlieka. Riziko pre dojčené deti nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu ZALTRAPOM sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita
Na základe štúdií na opiciach je pravdepodobné, že v priebehu liečby afliberceptom dôjde k poruche fertility u mužov a žien (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ZALTRAP nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. V prípade, že sa vyskytnú u pacientov príznaky, ktoré budú mať vplyv na ich zrak alebo koncentráciu alebo na ich reakčné schopnosti, musia byť pacienti poučení, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Bezpečnosť ZALTRAPU v kombinácii s režimom FOLFIRI sa hodnotila u 1 216 pacientov najskôr liečených na metastatický kolorektálny karcinóm, z ktorých bolo 611 pacientov liečených ZALTRAPOM v dávke 4 mg/kg raz za dva týždne (jeden cyklus) a 605 pacientov bolo liečených kombináciou placebo/FOLFIRI v štúdii fázy III. Pacienti absolvovali v mediáne 9 cyklov liečby režimom ZALTRAP/FOLFIRI.

Najčastejšími nežiaducimi účinkami (všetky stupne závažnosti, ≥ 20 % výskyt) hlásenými s početnosťou výskytu minimálne o 2 % vyššou pre režim ZALTRAP/FOLFIRI oproti kombinácii placebo/FOLFIRI boli v poradí podľa klesajúcej frekvencie: leukopénia, hnačka, neutropénia, proteinúria, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST), stomatitída, únava, trombocytopénia, zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT), hypertenzia, pokles hmotnosti, znížená chuť do jedla, epistaxa, bolesť brucha, dysfónia, zvýšenie sérového kreatinínu a bolesť hlavy (viď Tabuľka 1).

Najčastejšími nežiaducimi účinkami stupňa 3 – 4 (≥ 5 % výskyt) hlásenými s početnosťou výskytu minimálne o 2 % vyššou pre režim ZALTRAP/FOLFIRI oproti kombinácii placebo/FOLFIRI boli v poradí podľa klesajúcej frekvencie: neutropénia, hnačka, hypertenzia, leukopénia, stomatitída, únava, proteinúria a asténia (viď Tabuľka 1).

Najčastejšími nežiaducimi účinkami, ktoré viedli k trvalému ukončeniu liečby u ≥ 1 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI boli cievne poruchy (3,8 %) vrátane hypertenzie (2,3 %), infekcie (3,4 %), asténia/únava (1,6 %, 2,1 %), hnačka (2,3 %), dehydratácia (1 %), stomatitída (1,1 %), neutropénia (1,1 %), proteinúria (1,5 %) a pľúcna embólia (1,1 %).

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

Nežiaduce účinky a laboratórne abnormality hlásené u pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI oproti pacientom liečených režimom placebo/FOLFIRI sú uvedené v Tabuľke 1 podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu MedDRA. Nežiaduce účinky uvedené v Tabuľke 1 sú definované ako nežiaduce klinické reakcie alebo laboratórne abnormality s ≥ 2 % vyššou incidenciou (všetkých stupňov) v skupine liečenej afliberceptom v porovnaní so skupinou liečenou placebom v MCRC štúdii a to vrátane účinkov, ktoré toto kritérium nespĺňajú, ale sú konzistentné v anti-VEGF triede a boli pozorované v akejkoľvek štúdii s afliberceptom. Intenzita nežiaducich účinkov je odstupňovaná podľa kritérií NCI CTC verzia 3.0 (grade ≥ 3 = G ≥ 3). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú odvodené zo všetkých stupňov závažnosti a definované ako: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 – Nežiaduce účinky hlásené u pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI v štúdii MCRC

Trieda orgánových systémov	**Nežiaduce účinky**	
Frekvencie výskytu	**Všetky stupne závažnosti**	**Stupeň ≥ 3**
Infekcie a nákazy		
Veľmi časté	Infekcia (1)	Infekcia (1)
Časté	Neutropenická infekcia/sepsa (1) Infekcie močových ciest Nazofaryngitída	Neutropenická infekcia/sepsa (1)
Menej časté		Infekcie močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Veľmi časté	Leukopénia (2) Neutropénia (1), (2) Trombocytopénia (2)	Leukopénia (2) Neutropénia (2)
Časté	Febrilná neutropénia	Febrilná neutropénia Trombocytopénia (2)
Poruchy imunitného systému		
Časté	Precitlivenosť (1)	
Menej časté		Precitlivenosť (1)
Poruchy metabolizmu a výživy		
Veľmi časté	Znížená chuť do jedla Pokles telesnej hmotnosti	
Časté	Dehydratácia (1)	Dehydratácia (1) Znížená chuť do jedla Pokles telesnej hmotnosti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Menej časté	Srdcové zlyhávanie	
Zriedkavé	Znížená ejekčná frakcia	

Trieda orgánových systémov Frekvencie výskytu	**Nežiaduce účinky**	
	Všetky stupne závažnosti	**Stupeň ≥ 3**
Poruchy nervového systému		
Veľmi časté	Bolesť hlavy	
Časté		Bolesť hlavy
Menej časté	PRESS (1), (4)	PRESS (1), (4)
Poruchy ciev		
Veľmi časté	Hypertenzia (1) Krvácanie (1)	Hypertenzia
Časté	Arteriálny tromboembolizmus (1) Venózny tromboembolizmus (1)	Arteriálny tromboembolizmus (1) Venózny tromboembolizmus (1) Krvácanie (1)
Neznáme	Aneuryzmy a arteriálne disekcie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Veľmi časté	Dyspnoe Epistaxa Dysfónia	
Časté	Orofaryngeálna bolesť Rinorea	
Menej časté		Dyspnoe Epistaxa Dysfónia Orofaryngeálna bolesť
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Veľmi časté	Hnačka (1) Stomatitída Bolesť brucha Bolesť v epigastriu	Hnačka (1) Stomatitída
Časté	Rektálna hemorágia Fistula (1) Aftózna stomatitída Hemoroidy Proktalgia Bolesť zubov	Bolesť brucha Bolesť v epigastriu
Menej časté	GI perforácia (1)	GI perforácia (1) Rektálna hemorágia Fistula (1) Aftózna stomatitída Proktalgia
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Veľmi časté	Zvýšené AST (2) Zvýšené ALT (2)	

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky	
Frekvencie výskytu	**Všetky stupne závažnosti**	**Stupeň ≥ 3**
Časté		Zvýšené AST (2) Zvýšené ALT (2)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Veľmi časté	Syndróm palmo-plantárnej erytrodyzestézie	
Časté	Hyperpigmentácia kože	Syndróm palmo-plantárnej erytrodyzestézie
Menej časté	Zhoršené hojenie rán (1)	Zhoršené hojenie rán (1)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Menej časté	Osteonekróza čeľuste (ONJ)	
Poruchy obličiek a močových ciest		
Veľmi časté	Proteinúria (1), (3) Zvýšená hladina kreatinínu v sére	
Časté		Proteinúria (1), (3)
Menej časté	Nefrotický syndróm (1) Trombotická mikroangiopatia (1)	Nefrotický syndróm (1) Trombotická mikroangiopatia (1)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Veľmi časté	Astenické stavy	Astenické stavy
Poznámka: Nežiaduce účinky sú hlásené podľa databázy MedDRA verzia MEDDRA13.1 a stupeň závažnosti je uvedený podľa klasifikácie NCI CTC verzia 3.0 (1) Viď „Opis vybraných nežiaducich reakcií" v tejto časti (2) Na základe laboratórnych hodnôt (percentuálny podiel u pacientov s laboratórnym vyšetrením) (3) Kompilácia klinických a laboratórnych údajov (4) Nebolo hlásené v MCRC štúdii, avšak výskyt PRES bol hlásený v iných štúdiách u pacientov liečených afliberceptom v monoterapii a v kombinácii s inými chemoterapeutikami ako režim FOLFIRI		

V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC sa u ≥ 20 % pacientov vyskytli nasledujúce nežiaduce účinky: anémia, nauzea, vracanie, zápcha, alopécia, zvýšenie alkalickej fosfatázy a hyperbilirubinémia. Výskyt týchto nežiaducich účinkov bol porovnateľný medzi oboma skupinami a rozdiel medzi skupinami neprekročil ≥ 2 % výskytu pre režim ZALTRAP/FOLFIRI.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácanie
U pacientov liečených ZALTRAPOM bolo hlásené zvýšené riziko krvácania, vrátane závažných a niekedy fatálnych hemoragických príhod. V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC boli príhody krvácania/hemorágie (všetkých stupňov) hlásené u 37,8 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI oproti 19,0 % u pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI. Najčastejšie hlásenou formou krvácania bola menej závažná epistaxa (stupeň 1 – 2), ktorá sa vyskytla u 27,7 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI. Krvácanie stupňa 3 – 4, vrátane GI krvácania, hematúria a krvácanie po zákroku bolo hlásené u 2,9 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI oproti 1,7 % pacientov liečených kombináciou placebo/FOLFIRI. V ostatných štúdiách sa u pacientov liečených ZALTRAPOM vyskytli prípady závažného intrakraniálneho krvácania a pľúcneho krvácania/hemoptýzy, vrátane fatálnych príhod (pozri časť 4.4).

Gastrointestinálna perforácia
U pacientov liečených ZALTRAPOM boli hlásené prípady GI perforácie, vrátane fatálnej GI perforácie. V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC bola hlásená GI perforácia (všetky stupne) u 3 zo 611 pacientov (0,5 %) liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 3 zo 605 pacientov (0,5 %) liečených režimom placebo/FOLFIRI. GI perforácia stupňa 3 – 4 sa vyskytla u všetkých 3 pacientov (0,5 %) liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 2 pacientov (0,3 %) liečených režimom placebo/FOLFIRI. V rámci troch placebom kontrolovaných klinických štúdií fázy III (populácia s kolorektálnym karcinómom, pankreatickým karcinómom a karcinómom pľúc) bol výskyt GI perforácie (všetkých stupňov) 0,8 % u pacientov liečených ZALTRAPOM a 0,3 % u pacientov užívajúcich placebo. GI perforácia stupňa 3 – 4 sa vyskytla u 0,8 % pacientov liečených ZALTRAPOM a u 0,2 % pacientov užívajúcich placebo (pozri časť 4.4).

Vznik fistuly
U pacientov liečených ZALTRAPOM bol hlásený vznik fistuly s postihnutím GI traktu aj mimo neho. V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC bol hlásený vznik fistuly (análny, enterovezikálny, enterokutánny, kolovaginálny, intestinálny) u 9 zo 611 pacientov (1,5 %) liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 3 zo 605 pacientov (0,5 %) liečených režimom placebo/FOLFIRI. Ku vzniku GI fistuly stupňa 3 došlo u 2 pacientov liečených ZALTRAPOM (0,3 %) a u 1 pacienta užívajúceho placebo (0,2 %). V rámci troch placebom kontrolovaných klinických štúdií fázy III (populácia s kolorektálnym, pankreatickým a pľúcnym karcinómom) bol výskyt fistuly (všetkých stupňov) 1,1 % u pacientov liečených ZALTRAPOM a 0,2 % u pacientov liečených placebom. Fistula stupňa 3 – 4 sa vyskytla u 0,2 % pacientov liečených ZALTRAPOM a u 0,1 % pacientov užívajúcich placebo (pozri časť 4.4).

Hypertenzia
V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC bola hlásená hypertenzia (všetkých stupňov) u 41,2 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 10,7 % pacientov liečených kombináciou placebo/FOLFIRI. U pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI bolo pozorované zvýšené riziko hypertenzie stupňa 3 – 4 (vrátane hypertenzie a jedného prípadu esenciálnej hypertenzie). Hypertenzia stupňa 3 (vyžadujúca prispôsobenie zavedenej antihypertenznej terapie alebo liečbu viac ako jedným liekom) bola hlásená u 1,5 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI a u 19,1 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI. Hypertenzia stupňa 4 (hypertenzná kríza) bola hlásená u 1 pacienta (0,2 %) liečeného režimom ZALTRAP/FOLFIRI. V rámci pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI, u ktorých sa vyvinula hypertenzia stupňa 3 – 4, došlo u 54 % prípadov k nástupu hypertenzie v priebehu prvých dvoch cyklov liečby (pozri časť 4.4).

Trombotické a embolické príhody
Arteriálne tromboembolické príhody (ATE)
V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC bol hlásený výskyt ATE (tranzitórneho ischemického ataku, cievnej mozgovej príhody, angíny pektoris, intrakardiálneho trombu, infarktu myokardu, arteriálnej embólie a ischemickej kolitídy) u 2,6 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 1,5 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI. ATE stupňa 3 – 4 sa vyskytla u 11 pacientov (1,8 %) liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 3 pacientov (0,5 %) liečených režimom placebo/FOLFIRI. V rámci troch placebom kontrolovaných klinických štúdií fázy III (populácia s kolorektálnym, pankreatickým a pľúcnym karcinómom) bol výskyt ATE (všetkých stupňov) 2,3 % u pacientov liečených ZALTRAPOM a 1,7 % u pacientov užívajúcich placebo. ATE stupňa 3 – 4 sa vyskytli u 1,7 % pacientov liečených ZALTRAPOM a u 1,0 % pacientov liečených placebom (pozri časť 4.4).

Venózne tromboembolické príhody
Venózne tromboembolické príhody (VTE) zahŕňajú hlbokú žilovú trombózu a pľúcnu embóliu. V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC boli hlásené VTE všetkých stupňov u 9,3 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 7,3 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI. VTE stupňa 3 – 4 sa vyskytli u 7,9 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 6,3 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI. Pľúcna embólia sa vyskytla u 4,6 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 3,5 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI.

V rámci troch placebom kontrolovaných klinických štúdií fázy III (populácia s kolorektálnym, pankreatickým a pľúcnym karcinómom) bol výskyt VTE (všetkých stupňov) 7,1 % u pacientov liečených ZALTRAPOM a 7,1 % u pacientov užívajúcich placebo.

Proteinúria
V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC bol hlásený výskyt proteinúrie (kompilovaný z klinických a laboratórnych údajov) u 62,2 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI oproti 40,7 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI. Proteinúria stupňa 3 – 4 sa vyskytla u 7,9 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI oproti 1,2 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI. Nefrotický syndróm sa vyskytol u 2 pacientov (0,5 %) liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a nebol zaznamenaný u žiadneho pacienta liečeného režimom placebo/FOLFIRI. U jedného pacienta liečeného režimom ZALTRAP/FOLFIRI bola zistená proteinúria a hypertenzia a diagnostikovaná trombotická mikroangiopatia (thrombotic microangiopathy, TMA). V rámci troch placebom kontrolovaných klinických štúdií fázy III (populácia s kolorektálnym, pankreatickým a pľúcnym karcinómom) bol výskyt nefrotického syndrómu 0,5 % u pacientov liečených ZALTRAPOM a 0,1 % u pacientov užívajúcich placebo (pozri časť 4.4).

Neutropénia a neutropenické komplikácie
V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC bola hlásená neutropénia (všetkých stupňov) u 67,8 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 56,3 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI. Neutropénia stupňa 3 – 4 bola pozorovaná u 36,7 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI oproti 29,5 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI. Najčastejšou neutropenickou komplikáciou stupňa 3 – 4 bol výskyt febrilnej neutropénie u 4,3 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI oproti 1,7 % pacientov liečených kombináciou placebo/FOLFIRI. Neutropenická infekcia/sepsa stupňa 3-4 sa vyskytla u 1,5 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 1,2 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI (pozri časť 4.4).

Infekcie
U pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI bola zaznamenaná vyššia frekvencia výskytu infekcií (46,2 % všetky stupne závažnosti; 12,3 % stupeň 3 – 4) ako u pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI (32,7 % všetky stupne závažnosti; 6,9 % stupeň 3 – 4), a to vrátane infekcií močových ciest, nazofaryngitídy, infekcií horných ciest dýchacích, pneumónie, infekcie v mieste katétra a zubnej infekcie.

Hnačka a dehydratácia
V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC bola zaznamenaná hnačka (všetky stupne) u 69,2 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 56,5 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI. Dehydratácia (všetky stupne) bola pozorovaná u 9,0 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 3,0 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI. Hnačka stupňa 3 – 4 bola hlásená u 19,3 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI oproti 7,8 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI. Dehydratácia stupňa 3 – 4 bola hlásená u 4,3 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI oproti 1,3 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI (pozri časť 4.4).

Hypersenzitívne reakcie
V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC boli hlásené závažné hypersenzitívne reakcie u 0,3 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI oproti 0,5 % pacientov liečených kombináciou placebo/FOLFIRI (pozri časť 4.4).

Zhoršené hojenie rán
Liečba ZALTRAPOM je spojená s možnosťou zhoršenia hojenia rán (dehiscencia rany, prestup obsahu z anastomózy). V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC bolo hlásené zhoršenie hojenia rán u 3 pacientov (0,5 %) liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a u 5 pacientov (0,8 %) pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI. Zhoršené hojenie rán stupňa 3 bolo hlásené u 2 pacientov (0,3 %) liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI a nebolo hlásené u žiadneho z pacientov liečených

režimom placebo/FOLFIRI. V rámci troch placebom kontrolovaných klinických štúdií fázy III (populácia s kolorektálnym, pankreatickým a pľúcnym karcinómom) bol výskyt zhoršeného hojenia rán (všetkých stupňov) 0,5 % u pacientov liečených ZALTRAPOM a 0,4 % u pacientov užívajúcich placebo. Zhoršené hojenie rán stupňa 3 – 4 sa vyskytlo u 0,2 % pacientov liečených ZALTRAPOM a u žiadneho pacienta liečeného placebom (pozri časť 4.4).

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)
V pilotnej štúdii fázy III zahŕňajúcej pacientov s MCRC nebol hlásený výskyt PRES. V iných štúdiách bol výskyt PRES hlásený u pacientov liečených ZALTRAPOM v monoterapii (0,5 %) a v kombinácii s inými chemoterapeutikami (pozri časť 4.4).

Ďalšie nežiaduce účinky a laboratórne abnormality boli hlásené s ≥ 5 % rozdielom (všetky stupne) u pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI oproti režimu placebo/FOLFIRI
Nasledujúce nežiaduce účinky a laboratórne abnormality boli hlásené s ≥ 5 % rozdielom (všetky stupne) u pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI oproti režimu placebo/FOLFIRI (v poradí klesajúcej frekvencie): leukopénia (78,3 % vs. 72,4 % všetky stupne závažnosti; 15,6 % vs. 12,2 % stupeň 3 – 4), zvýšenie AST (57,5 % vs. 50,2 % všetky stupne závažnosti; 3,1 % vs. 1,7 % stupeň 3 – 4), stomatitída (50,1 % vs. 32,9 % všetky stupne závažnosti; 12,8 % vs. 4,6 % stupeň 3 – 4), únava (47,8 % vs. 39,0 % všetky stupne závažnosti; 12,6 % vs. 7,8 % stupeň 3 – 4), trombocytopénia (47,4 % vs. 33,8 % všetky stupne závažnosti; 3,3 % vs. 1,7 % stupeň 3 – 4), zvýšenie ALT (47,3 % vs. 37,1 % všetky stupne závažnosti; 2,7 % vs. 2,2 % stupeň 3 – 4), znížená chuť do jedla (31,9 % vs. 23,8 % všetky stupne závažnosti; 3,4 % vs. 1,8 % stupeň 3 – 4), pokles telesnej hmotnosti (31,9 % vs. 14,4 % všetky stupne závažnosti; 2,6 % vs. 0,8 % stupeň 3 – 4), dysfónia (25,4 % vs. 3,3 % všetky stupne závažnosti; 0,5 % vs. 0 stupeň 3 – 4), bolesť hlavy (22,3 % vs. 8,8 % všetky stupne závažnosti; 1,6 % vs. 0,3 % stupeň 3 – 4), asténia (18,3 % vs. 13,2 % všetky stupne závažnosti; 5,1 % vs. 3,0 % stupeň 3 – 4), syndróm palmo-plantárnej erytrodyzestézie (11,0 % vs. 4,3 % všetky stupne závažnosti; 2,8 % vs. 0,5 % stupeň 3 - 4) a hyperpigmentácia kože (8,2 % vs. 2,8 % všetky stupne závažnosti; 0 vs. 0 stupeň 3 – 4).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť u pediatrickej populácie nebola stanovená.

Ďalšie osobitné skupiny pacientov
Starší pacienti
Z celkového počtu 611 pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI v pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC bolo 172 (28,2 %) pacientov vo veku ≥ 65 a < 75 rokov a 33 pacientov (5,4 %) vo veku ≥ 75 rokov. U starších pacientov (≥ 65 rokov) môže existovať vyššia pravdepodobnosť nežiaducich účinkov. Výskyt hnačky, závratov, asténie, poklesu telesnej hmotnosti a dehydratácia bol u starších pacientov vyšší o ≥ 5% ako u mladších pacientov. Starších pacientov je potrebné dôkladne sledovať na rozvoj hnačky a potenciálnej dehydratácie (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek
V troch placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy III bol v skupine pacientov liečených ZALTRAPOM výskyt nežiaducich účinkov u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby (N = 352) porovnateľný s výskytom u pacientov bez poruchy funkcie obličiek (N = 642). Na začiatku liečby bol ZALTRAP podaný iba obmedzenému počtu pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (N = 49). Výskyt iných ako renálnych príhod v tejto skupine pacientov bol všeobecne porovnateľný u pacientov s poruchou funkcie obličiek aj u pacientov bez poruchy funkcie obličiek, okrem > 10 % vyššej incidencie dehydratácie (všetky stupne závažnosti) (pozri časť 4.4).

Imunogenicita
Rovnako ako u všetkých ostatných proteínov existuje aj u ZALTRAPU možnosť imunogenicity.

V celkovom meradle v rámci všetkých štúdií v oblasti klinickej onkológie bol v teste protilátok oproti liečivu (anti-drug antibody, ADA) pozorovaný podobný výskyt reakcií s nízkym titrom protilátok oproti liečivu (post baseline) ako u pacientov liečených placebom (3,3 %), tak aj u pacientov liečených ZALTRAPOM (3,8 %). Vysoké titry protilátok oproti afliberceptu neboli detegované u žiadneho pacienta. V teste neutralizačných protilátok bol výsledok pozitívny u 17 pacientov liečených ZALTRAPOM (1,6 %) a u 2 pacientov liečených placebom (0,2 %). V pilotnej štúdii zahŕňajúcej pacientov s MCRC bol pozorovaný vyšší výskyt pozitívnych odpovedí v teste protilátok oproti liečivu (ADA) u pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4 %)] ako u pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5 %)]. Pozitívne výsledky v teste neutralizačných protilátok v rámci pilotnej štúdie pacientov s MCRC boli rovnako vyššie u pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38 %)] ako u pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19 %)]. U pacientov pozitívnych v teste imunogenicity nebol pozorovaný vplyv na farmakokinetický profil afliberceptu.

Vzhľadom k podobným výsledkom stanovenia ADA u pacientov liečených placebom resp. ZALTRAPOM je skutočná imunogenicita ZALTRAPU podľa uvedených testov pravdepodobne nadhodnotená.

Údaje o imunogenicite sú značne závislé na citlivosti a špecificite stanovení. Pozorovaný výskyt pozitivity na protilátky v danom stanovení môže byť navyše ovplyvnený niekoľkými faktormi, vrátane manipulácie so vzorkou, načasovania odberu vzorky, sprievodnej liečby a základného ochorenia. Porovnanie medzi množstvom výskytu protilátok oproti ZALTRAPU a množstvom výskytu protilátok oproti iným prípravkom môže byť z týchto dôvodov zavádzajúci.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Informácie o bezpečnosti afliberceptu podávaného v dávkach prevyšujúcich 7 mg/kg jedenkrát za dva týždne alebo 9 mg/kg jedenkrát za tri týždne nie sú k dispozícii. Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky pri týchto dávkach boli podobné ako pri terapeutických dávkach.

Pri predávkovaní ZALTRAPOM neexistuje žiadne špecifické antidotum. Prípady predávkovania je potrebné riešiť vhodnými podpornými prostriedkami, najmä z hľadiska monitorovania a liečby hypertenzie a proteinúrie. Pacient môže zostať pod starostlivým dohľadom a musí byť sledovaný výskyt prípadných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX44

Mechanizmus účinku
Vaskulárny endoteliálny rastový faktor A a B (VEGF-A, VEGF-B) a placentárny rastový faktor (PlGF) patrí do rodiny angiogenných faktorov VEGF, ktoré pôsobia ako silné mitogénne a chemotaktické faktory a faktory cievnej permeability pre endoteliálne bunky. VEGF-A pôsobí prostredníctvom dvoch receptorových tyrozínkináz – VEGFR-1 a VEGFR-2, ktoré sú prítomné na povrchu endoteliálnych buniek. PlGF a VEGF-B sa viažu iba na VEGFR-1, ktorý je tiež prítomný na povrchu leukocytov. Nadmerná aktivácia týchto receptorov faktorom VEGF-A môže viesť k patologickej neovaskularizácii a nadmernej vaskulárnej permeabilite. PlGF sa tiež spája s patologickou neovaskularizáciou a prestupom zápalových buniek do nádoru.

Aflibercept, označovaný vo vedeckej literatúre tiež ako VEGF TRAP, je rekombinantný fúzny proteín, ktorý sa skladá z VEGF väzbovej časti tvorenej extracelulárnymi doménami ľudských VEGF receptorov 1 a 2 fúzovanou k Fc časti ľudského IgG1. Aflibercept sa vyrába technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom expresnom systéme ovariálnych buniek čínskeho škrečka (CHO) K-1. Aflibercept je dimérny glykoproteín s molekulárnou hmotnosťou proteínovej časti 97 kilodaltonov (kDa); glykozylácia zvyšuje celkovú molekulárnu hmotnosť o 15 % na hodnotu 115 kDa.

Aflibercept pôsobí ako solubilný falošný („decoy“) receptor, ktorý viaže VEGF-A s vyššou afinitou ako prirodzené receptory, rovnako ako príbuzné ligandy PlGF a VEGF-B. Aflibercept pôsobí ako lapač ligandov (ligand trap) a tým bráni väzbe endogénnych ligandov na ich kognátne receptory, čím blokuje signálne dráhy sprostredkované receptorom.

Aflibercept blokuje aktiváciu VEGF receptorov a proliferáciu endoteliálnych buniek a tým inhibuje rast nových ciev, ktoré zásobujú nádor kyslíkom a živinami.

Aflibercept sa viaže na ľudský VEGF-A (rovnovážna disociačná konštanta K_D = 0,5 pM pre VEGF-A_{165} a 0,36 pM pre VEGF-A_{121}), na ľudský PlGF (K_D = 39 pM pre PlGF-2) a ľudský VEGF-B (K_D = 1,92 pM) za vzniku stabilného inertného komplexu, ktorý nemá detegovateľnú biologickú aktivitu.

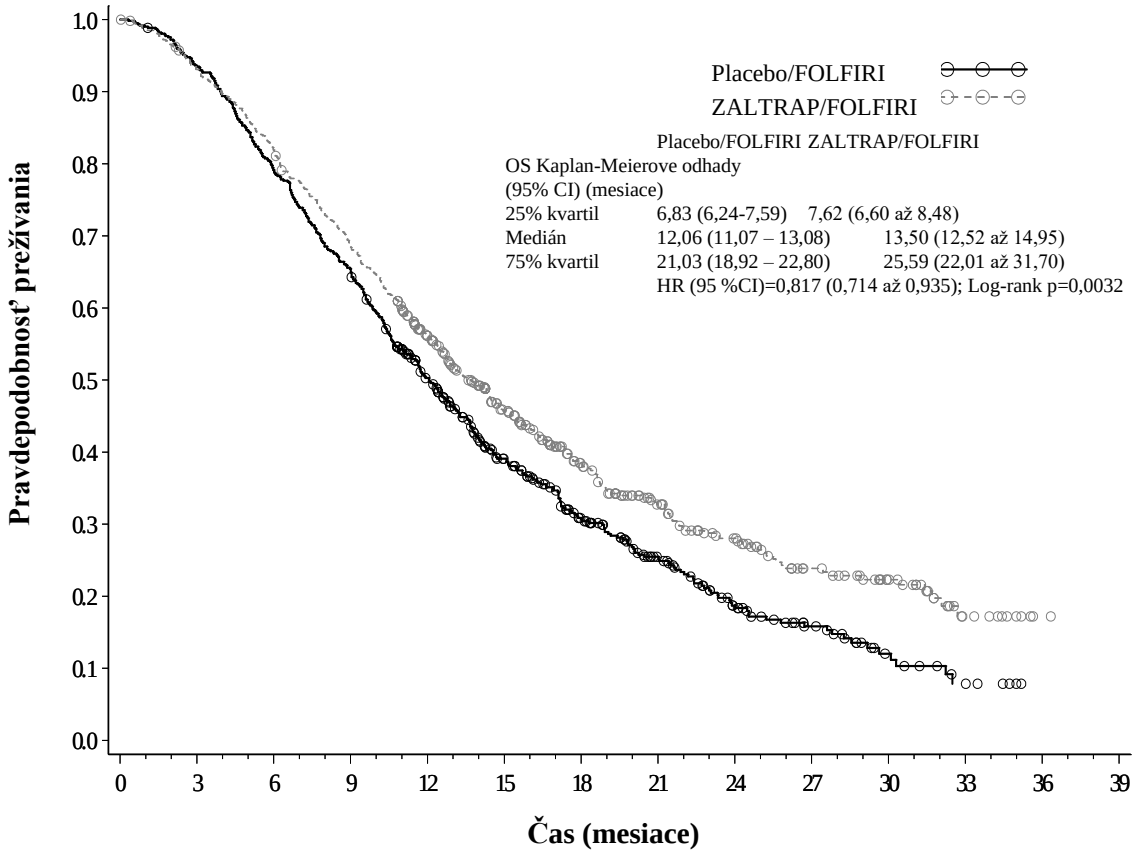
Farmakodynamické účinky
Podanie afliberceptu myšiam s nádorovým xenotransplantátom alebo alotransplantátom inhibovalo rast rôznych typov nádorov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
Účinnosť a bezpečnosť ZALTRAPU bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí boli najskôr liečení terapiou na báze oxaliplatiny s predchádzajúcou liečbou bevacizumabom alebo bez nej. Celkovo 1 226 pacientov sa randomizovalo (v pomere 1:1) buď na liečbu ZALTRAPOM (N = 612; 4 mg/kg formou jednohodinovej vnútrožilovej infúzie v deň 1) alebo na podanie placeba (N = 614), v kombinácii s režimom 5-fluoruracil plus irinotekan [FOLFIRI: irinotekan 180 mg/m² formou vnútrožilovej infúzie po dobu 90 minút a kyselina folínová (DL racemická zmes) 400 mg/m² formou vnútrožilovej infúzie po dobu 2 hodín v rovnakom čase v deň 1 za použitia Y linky, s následným podaním vnútrožilového bolusu 5-FU v dávke 400 mg/m², po ktorom nasledoval 5-FU 2400 mg/m² formou kontinuálnej vnútrožilovej infúzie po dobu 46 hodín]. Liečebný cyklus bol v oboch skupinách opakovaný každé dva týždne. Pacienti boli liečení až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Primárnym cieľovým parametrom účinnosti bolo celkové prežívanie. Zaradenie do liečebných skupín bolo stratifikované podľa parametrov výkonnostného stavu podľa kritérií ECOG (0 vs. 1 vs. 2) a podľa predchádzajúcej terapie bevacizumabom (áno alebo nie).

Demografické parametre v liečebných skupinách boli vhodne vyvážené (vek, rasa, výkonnostný stav podľa kritérií ECOG a predchádzajúca liečba bevacizumabom). Z celkového počtu 1 226 pacientov randomizovaných do štúdie bol medián veku 61 rokov; 58,6 % zaradených boli muži; 97,8 % zaradených malo vstupný výkonnostný stav podľa kritérií ECOG (ECOG performance status, ECOG PS) 0 alebo 1, a 2,2 % malo vstupný výkonnostný stav podľa kritérií ECOG 2. Z 1 226 randomizovaných pacientov bolo celkovo 89,4 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI a 90,2 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI v minulosti liečených kombinovanou terapiou na báze oxaliplatiny z dôvodu metastatického/pokročilého ochorenia. Približne 10 % pacientov (10,4 % pacientov liečených režimom placebo/FOLFIRI a 9,8 % pacientov liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI) bolo najskôr liečených adjuvantnou chemoterapiou na báze oxaliplatiny a vykázalo progresiu do 6 mesiacov alebo 6 mesiacov po dokončení adjuvantnej chemoterapie. Režimy na báze oxaliplatiny boli podávané v kombinácii s bevacizumabom u 373 pacientov (30,4 %).

Výsledky celkovej účinnosti pre režim ZALTRAP/FOLFIRI v porovnaní s režimom placebo/FOLFIRI sú zhrnuté na Obrázku 1 a v Tabuľke 2.

Obrázok 1 – Celkové prežívanie (mesiace) – Kaplan-Meierove krivky podľa liečebných skupín – ITT populácia



Počet pacientov v riziku

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

Pravdepodobnosť prežívania (%)

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

Tabuľka 2 - Hlavné cieľové parametre účinnosti[a] – ITT populácia

	Placebo/FOLFIRI (N = 614)	**ZALTRAP/FOLFIRI (N = 612)**
Celkové prežívanie (Overall Survival, OS)		
Počet príhod úmrtí, n (%)	460 (74,9 %)	403 (65,8 %)
Medián doby celkového prežívania (95 % CI) (mesiace)	12,06 (11,07 až 13,08)	13,50 (12,52 až 14,95)
Stratifikovaný pomer rizika (95 % CI)	0,817 (0,714 až 0,935)	
Stratifikovaná p-hodnota log-rank testu	0,0032	
Prežívanie bez progresie (PFS)[b]		
Počet príhod, n (%)	454 (73,9 %)	393 (64,2 %)
Medián doby PFS (95 % CI) (mesiace)	4,67 (4,21 až 5,36)	6,90 (6,51 až 7,20)
Stratifikovaný pomer rizika (95 % CI)	0,758 (0,661 až 0,869)	
Stratifikovaná p-hodnota log-rank testu	0,00007	
Celková miera odpovede (CR+PR) (95 % CI) (%)[c]	11,1 (8,5 až 13,8)	19,8 (16,4 až 23,2)
Stratifikovaná p-hodnota podľa Cochran-Mantel-Haenszelovho testu	0,0001	

[a] Stratifikácia výkonnostného stavu podľa kritérií ECOG (0 vs. 1 vs. 2) a predchádzajúcej liečby bevacizumabom (áno vs. nie).

[b] PFS (na základe hodnotenia nádoru výborom IRC): Prah významnosti nastavený na 0,0001

[c] Celková objektívna miera odpovede podľa IRC

Vykonali sa analýzy OS a PFS podľa stratifikačných faktorov. U pacientov liečených bevacizumabom bol hlásený numericky nižší liečebný efekt na OS pri liečbe režimom ZALTRAP/FOLFIRI v porovnaní s pacientmi bez predchádzajúcej expozície bevacizumabu, bez akéhokoľvek dôkazu heterogenity liečebného účinku (nesignifikantný test interakcie). Výsledky podľa predchádzajúcej expozície bevacizumabu sú zhrnuté v Tabuľke 3.

Tabuľka 3 - OS a PFS podľa predchádzajúcej expozície bevacizumabu[a] – ITT populácia

	Placebo/FOLFIRI (N = 614)	**ZALTRAP/FOLFIRI (N = 612)**
OS		
Pacienti s predchádzajúcou liečbou bevacizumabom (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Medián OS (95 % CI) (mesiace)	11,7 (9,96 až 13,77)	12.5 (10,78 až 15,47)
Pomer rizika (95 % CI)	0,862 (0,676 až 1,100)	
Pacienti bez predchádzajúcej liečby bevacizumabom (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Medián OS (95 % CI) (mesiace)	12,4 (11,17 až 13,54)	13.9 (12,72 až 15,64)
Pomer rizika (95 % CI)	0,788 (0,671 až 0,925)	
PFS		
Pacienti s predchádzajúcou liečbou bevacizumabom (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Medián PFS (95 % CI) (mesiace)	3,9 (3,02 až 4,30)	6.7 (5,75 až 8,21)
Pomer rizika (95 % CI)	0,661 (0,512 až 0,852)	
Pacienti bez predchádzajúcej liečby bevacizumabom (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Medián PFS (95 % CI) (mesiace)	5,4 (4,53 až 5,68)	6,9 (6,37 až 720)
Pomer rizika (95 % CI)	0,797 (0,679 až 0,936)	

[a] Zistené pomocou IVRS

Vykonali sa tiež analýzy OS a PFS podľa výkonnostného stavu podľa kritérií ECOG (ECOG performance status, ECOG PS). Pomer rizika (95 % CI) celkového prežívania bol 0,77 (0,64 až 0,93) pre ECOG PS 0 a 0,87 (0,71 až 1,06) pre ECOG PS 1. Pomer rizika (95 % CI) prežívania bez progresie bol 0,76 (0,63 až 0,91) pre ECOG PS 0 a 0,75 (0,61 až 0,92) pre ECOG PS 1.

Následné (post-hoc) analýzy, z ktorých boli vylúčení pacienti s progresiou počas alebo do 6 mesiacov podávania adjuvantnej terapie, vykonané u pacientov s predchádzajúcou liečbou bevacizumabom alebo bez nej, sú zhrnuté v Tabuľke 4.

Tabuľka 4 – Následné (post-hoc) analýzy vrátane adjuvantného podania[a,b]

	Placebo/FOLFIRI (N = 550)	**ZALTRAP/FOLFIRI (N = 552)**
Pacienti s predchádzajúcou liečbou bevacizumabom s vylúčením iba adjuvantného podania (n (%))	179 (32,5 %)	177 (32,1 %)
Medián OS (95 % CI) (mesiace)	11,7 (9,66 až 13,27)	13,8 (11,01 až 15,87)
Pomer rizika (95 % CI)	0,812 (0,634 až 1,042)	
Medián PFS (95 % CI) (mesiace)	3,9 (3,02 až 4,30)	6,7 (5,72 až 8,21)
Pomer rizika (95 % CI)	0,645 (0,498 až 0,835)	
Pacienti bez predchádzajúcej liečby bevacizumabom s vylúčením iba adjuvantného podania (n (%))	371 (67,5 %)	375 (67,9 %)
Medián celkového prežívania (95 % CI) (mesiace)	12,4 (11,17 až 13,54)	13,7 (12,71 až 16,03)
Pomer rizika (95 % CI)	0,766 (0,645 až 0,908)	
Medián PFS (95 % CI) (mesiace)	5,3 (4,50 až 5,55)	6,9 (6,24 až 7,20)
Pomer rizika (95 % CI)	0,777 (0,655 až 0,921)	

[a] Zistené pomocou IVRS
[b] OS u ITT populácie okrem pacientov, u ktorých došlo k progresii počas alebo do 6 mesiacov adjuvantnej terapie, preukázalo HR (95 % CI) 0,78 (0,68 až 0,90) [medián OS (95 % CI) v skupine placebo/FOLFIRI 11,9 mesiacov (10,88 až 13,01) a v skupine ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 mesiacov (12,68 až 15,44)].

V ďalšej podskupinovej analýze celkového prežívania a prežívania bez progresie podľa veku (< 65; ≥ 65), pohlavia, prítomnosti iba pečeňových metastáz, hypertenzie v anamnéze a počtu ovplyvnených orgánov bol preukázaný účinok v prospech režim ZALTRAP/FOLFIRI oproti režimu placebo/FOLFIRI.

V analýze celkového prežívania podľa podskupín bol v rámci celkovej populácie pozorovaný konzistentný prínos u pacientov vo veku < 65 rokov a ≥ 65 rokov, liečených režimom ZALTRAP/FOLFIRI.

V štúdii VELOUR boli vykonané prieskumné analýzy biomarkerov, vrátane analýz RAS mutačných stavov u 482 z 1 226 pacientov (n = 240 aflibercept; 242 placebo). U pacientov s nádormi RAS divokého typu bol pomer rizika (hazard ratio, HR; 95 % CI) pre OS 0,7 (0,5 – 1,0), s mediánom OS 16,0 mesiacov pre pacientov liečených afliberceptom a 11,7 mesiacov pre pacientov liečených placebom. Príslušné údaje u pacientov s RAS mutačným typom tumorov preukázali HR pre OS 0,9 (0,7 – 1,2), s mediánom OS 12,6 mesiacov pre aflibercept a 11,2 mesiacov pre placebo. Tieto údaje sú informatívne a štatistický interakčný test nebol významný (nedostatok dôkazov pre heterogenitu liečebného účinku medzi podskupinami RAS divoký typ a RAS mutačný).

Pediatrická populácia
Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so ZALTRAPOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre adenokarcinóm hrubého čreva a konečníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti opísané nižšie sú do značnej miery odvodené z populačnej farmakokinetickej analýzy údajov získaných od 1 507 pacientov s rôznymi typmi pokročilých malignít.

Absorpcia
V predklinických modeloch nádorových ochorení biologicky aktívne dávky afliberceptu kolerovali s dávkami potrebnými pre navodenie cirkulujúcich koncentrácií voľného afliberceptu naviac k afliberceptu viazanému na VEGF. Cirkulujúce koncentrácie afliberceptu viazaného na VEGF sa zvyšujú s dávkou afliberceptu, pokiaľ nedôjde k naviazaniu na väčšinu dostupného VEGF. Ďalšie zvyšovanie dávky afliberceptu viedlo k rastu koncentrácií cirkulujúceho voľného afliberceptu v závislosti na veľkosti dávky, ale len k nevýraznému ďalšiemu zvyšovaniu koncentrácií afliberceptu viazaného na VEGF.

ZALTRAP sa podáva pacientom vnútrožilovo v dávke 4 mg/kg raz za dva týždne, a po túto dobu je množstvo voľného cirkulujúceho afliberceptu vyššie ako afliberceptu viazaného na VEGF.

Pri použití režimu s odporúčanou dávkou 4 mg/kg raz za dva týždne sa koncentrácia voľného afliberceptu dostala prakticky na rovnovážne hladiny do druhého cyklu liečby v podstate bez akumulácie (pomer akumulácie 1,2 v rovnovážnom stave v porovnaní s prvým podaním).

Distribúcia
Distribučný objem voľného afliberceptu v rovnovážnom stave je približne 8 litrov.

Biotransformácia
S afliberceptom neboli vykonané žiadne metabolické štúdie, pretože sa jedná o proteín. Predpokladá sa, že aflibercept je degradovaný na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminácia
Voľný aflibercept je primárne odstraňovaný naviazaním na endogénny VEGF za vzniku stabilného inaktivovaného komplexu. Rovnako ako u iných veľkých proteínov sa predpokladá, že ako voľný, tak

i viazaný aflibercept bude metabolizovaný, pomalšie, ďalšími biologickými mechanizmami, ako je napríklad proteolytické štiepenie.
Pri dávkach vyšších ako 2 mg/kg bol klírens voľného aflibercpetu približne 1,0 l/deň s terminálnym polčasom 6 dní.

Proteíny s vysokou molekulárnou hmotnosťou nie sú odstraňované renálnou cestou, preto sa očakáva, že renálna eliminácia afliberceptu bude minimálna.

Linearita/nelinearita
V zhode s vysokoafinitnou väzbou lieku na cieľový receptor vykazuje voľný aflibercept rychlejší (nelineárny) klírens v dávkach nižších ako 2 mg/kg, pravdepodobne v dôsledku vysokoafinitnej väzby afliberceptu na endogenný VEGF. Lineárny klírens pozorovaný v dávkovom rozmedzí 2 až 9 mg/kg je pravdepodobne dôsledkom nesaturovateľných biologických mechanizmov eliminácie, ako je katabolizmus proteínov.

Osobitné skupiny pacientov
Starší pacienti
Vek nemal žiadny účinok na farmakokinetiku voľného afliberceptu.

Rasa
Populačná analýza nepreukázala žiadny vplyv rasovej príslušnosti.

Pohlavie
Pohlavie bolo najvýznamnejšou premennou pri objasnení interindividuálnej variability z hľadiska klírensu a objemu voľného afliberceptu, pretože klírens u mužov bol o 15,5 % a distribučný objem o 20,6 % vyšší ako u žien. Kvôli dávkovaniu podľa telesnej hmotnosti nemajú tieto rozdiely vplyv na expozíciu a nie je nutné upravovať dávku v závislosti na pohlaví.

Hmotnosť
Telesná hmotnosť mala vplyv na klírens a distribučný objem voľného afliberceptu, ktorý vyplýval z 29 % nárastu expozície afliberceptu u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 100 kg.

Porucha funkcie pečene
Dosiaľ sa nevykonali žiadne formálne štúdie so ZALTRAPOM u pacientov s poruchou funkcie pečene. V populačnej farmakokinetickej analýze údajov získaných od 1 507 pacientov s rôznymi typmi pokročilých malignít, ktorí boli liečení ZALTRAPOM s chemoterapiou alebo bez nej, bolo ZALTRAPOM liečených 63 pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,0 x – 1,5 x ULN a akákoľvek hodnota AST) a 5 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,5 x – 3 x ULN a akákoľvek hodnota AST). U týchto pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nebol zistený žiadny vplyv na klírens afliberceptu. Pre pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3 x ULN a akákoľvek hodnota AST) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Porucha funkcie obličiek
Dosiaľ sa nevykonali žiadne formálne štúdie so ZALTRAPOM u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Vykonala sa populačná farmakokinetická analýza údajov získaných od 1 507 pacientov s rôznymi typmi pokročilých malignít, ktorí boli liečení ZALTRAPOM s chemoterapiou alebo bez nej. Táto populácia zahŕňala: 549 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{CR} v rozmedzí 50 – 80 ml/min), 96 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{CR} v rozmedzí 30 – 50 ml/min) a 5 pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{CR} < 30 ml/min). Táto populačná farmakokinetická analýza neodhalila žiadne klinicky významné rozdiely v klírense alebo systémovej expozícii (AUC) voľného afliberceptu u pacientov so stredne závažnou a miernou poruchou funkcie obličiek pri dávke 4 mg/kg ZALTRAPU v porovnaní s celkovou sledovanou populáciou. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nemožno určiť žiadne závery vzhľadom k veľmi obmedzenému množstvu dostupných údajov. U niekoľkých málo pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek bola expozícia lieku obdobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikológia a farmakológia u zvierat
Vnútrožilové podanie afliberceptu makakovi javskému raz týždenne alebo raz za dva týždne po dobu až 6 mesiacov viedlo ku kostným zmenám (účinky na rastovú doštičku a axiálny a apendikulárny skelet), zmenám nosnej dutiny, obličiek, vaječníkov a nadobličiek. Väčšina nálezov týkajúcich sa afliberceptu bola získaná pri najnižšej testovacej dávke zodpovedajúcej plazmatickej expozícii podobnej expozícii pacientov pri terapeutických dávkach. Väčšina účinkov vyvolaných afliberceptom bola reverzibilná po 5 mesiacoch bez liekov s výnimkou nálezu na skelete a v nosnej dutine. Väčšina nálezov sa považovala za súvisiace s farmakologickou aktivitou afliberceptu.

Podanie afliberceptu viedlo k predĺženému hojeniu rán u králikov. V modeloch kožnej excízie a incízie v rozsahu celej hrúbky kože viedlo podanie afliberceptu k redukcii fibrotickej odpovede, neovaskularizácii, epidermálnej hyperplázii/reepitelizácii a pevnosti v ťahu. Aflibercept zvýšil krvný tlak u normotenzných hlodavcov.

Karcinogenéza a mutagenéza
Štúdie hodnotiace karcinogenitu alebo mutagenitu afliberceptu zatiaľ neboli vykonané.

Porucha fertility
Špecifické štúdie na zvieratách hodnotiace vplyv na fertilitu zatiaľ neboli vykonané.
Výsledky zo štúdií hodnotiacich toxicitu po opakovaných dávkach však naznačujú, že aflibercept má potenciál vyvolávať poruchy reprodukčných funkcií a fertility. U sexuálne dospelých samíc makaka javského bola preukázaná inhibícia ovariálnej funkcie a vývoja folikúl. U zvierat tiež zmizol normálny menštruačný cyklus. U sexuálne dospelých samcov makaka javského sa pozorovalo zníženie motility spermií a zvýšenie výskytu morfologických abnormalít spermií. V súvislosti s týmito účinkami neboli stanovené žiadne expozičné limity. Uvedené účinky boli úplne reverzibilné do 8 – 18 týždňov po poslednej injekcii.

Reprodukčná a vývojová toxikológia
Aflibercept sa preukázal ako embryotoxický a teratogénny pri vnútrožilovom podaní kotným samiciam králika raz za tri dni v priebehu periódy organogenézy (6. až 18. deň gestácie) v dávkach približne 1x až 15x vyšších ako dávka používaná u ľudí 4 mg/kg raz za dva týždne. Zaznamenané účinky zahŕňali zníženie telesnej hmotnosti kotnej samičky, zvýšenie počtu fetálnych resorpcií a zvýšenie výskytu externých, viscerálnych a skeletálnych malformácií plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza

Chlorid sodný
Dihydrát citrónanu sodného
Monohydrát kyseliny citrónovej
Polysorbát 20
Heptahydrát dibázického fosforečnanu sodného
Monohydrát monobázického fosforečnanu sodného
Hydroxid sodný a/alebo kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Štúdie inkompatibility nie sú k dispozícii, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
3 roky

Po nariedení v infúznom vaku
Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a po dobu 8 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa musí infúzny roztok použiť okamžite.
Ak sa nepoužije okamžite, sú čas a podmienky uchovávania pred použitím v zodpovednosti používateľa a za normálnych okolností nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ zriedenie neprebehne za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po nariedení tohto lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- 4 ml koncentrátu v jendodávkovej 5 ml injekčnej liekovke z číreho borosilikátového skla (typ I) uzatvorené zátkou s obrubou a odtrhovacím (flip-off) viečkom s vnútornou potiahnutou tesniacou podložkou. Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka alebo 3 injekčné liekovky.
- 8 ml koncentrátu v jendodávkovej 10 ml injekčnej liekovke z číreho borosilikátového skla (typ I) uzatvorené zátkou s obrubou a odtrhovacím (flip-off) viečkom s vnútornou potiahnutou tesniacou podložkou. Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

ZALTRAP je sterilný a nepyrogénny koncentrát bez obsahu konzervačných látok, preto musí infúzny roztok pripraviť zdravotnícky pracovník za použitia aseptických techník a postupov pre bezpečné zaobchádzanie.

Pri zaobchádzaní so ZALTRAPOM je potrebné postupovať s opatrnosťou a zvážiť použitie oddelených priestorov, osobných ochranných prostriedkov (napr. rukavice) a postupov pre prípravu.

Príprava infúzneho roztoku

- ZALTRAP pred použitím vizuálne skontrolujte. Roztok koncentrátu musí byť číry a bez častíc.
- Odoberte potrebný objem koncentrátu ZALTRAPU z injekčnej liekovky podľa požadovanej dávky pre pacienta. Pre prípravu injekčného roztoku môže byť potrebná viac ako 1 liekovka infúzneho roztoku.
- Narieďte odobrané množstvo na požadovaný objem pre podanie pomocou 9 mg/ml roztoku chloridu sodného (0,9 %) alebo 5 % roztoku glukózy pre infúziu. Koncentrácia konečného infúzneho roztoku ZALTRAP musí byť udržaná v rozmedzí 0,6 mg/ml – 8 mg/ml afliberceptu.
- Musia sa použiť infúzne vaky vyrobené z PVC s obsahom DEHP alebo polyolefínu.
- Nariedený roztok ZALTRAPU sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať na výskyt častíc a zmenu zafarbenia. V prípade zmeny zafarbenia alebo výskytu častíc sa musí rekonštituovaný roztok zlikvidovať.
- ZALTRAP sa dodáva v injekčnej liekovke na jedno použitie. Po prvom prerazení uzáveru už uzáver znovu neprepichujte. Nepoužitý koncentrát sa musí zlikvidovať.

Podávanie infúzneho roztoku

Nariedené roztoky ZALTRAPU sa musia podávať pomocou infúznych setov obsahujúcich 0,2 mikrónový polyétersulfónový filter.

Infúzne sety musia byť vyrobené z jedného z nasledujúcich materiálov:

- polyvinylchlorid (PVC) obsahujúci bis(2-etylhexyl)ftalát (DEHP)
- PVC bez DEHP obsahujúci trioktyl-trimelitát (TOTM)
- polypropylén
- PVC s polyetylénovým poťahom
- polyuretán

Filtre vyrobené z polyvinylidénfluoridu (PVDF) alebo nylonu sa nesmú použiť.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĺŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 01. februára 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. septembra 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia PSUR zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

ZALTRAP 25 mg/ml infúzny koncentrát
aflibercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s objemom 4 ml obsahuje 100 mg afliberceptu (25 mg/ml).
Jedna injekčná liekovka s objemom 8 ml obsahuje 200 mg afliberceptu (25 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež sacharózu, chlorid sodný, dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 20, heptahydrát dibázického fosforečnanu sodného, monohydrát monobázického fosforečnanu sodného, hydroxid sodný a/alebo kyselinu chlorovodíkovú, vodu na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

100 mg/4 ml
1 injekčná liekovka
3 injekčné liekovky

200 mg/8 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Jednodávková injekčná liekovka.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na intravenózne použitie. Používať iba po nariedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti po nariedení: pozri písomnú informáciu pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/814/001 1 injekčná liekovka (100 mg/4 ml)
EU/1/12/814/002 3 injekčné liekovky (100 mg/4 ml)
EU/1/12/814/003 1 injekčná liekovka (200 mg/8 ml)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

ZALTRAP 25 mg/ml sterilný koncentrát
aflibercept
Len na intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ZALTRAP 25 mg/ml infúzny koncentrát
aflibercept

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali alebo poskytli zdravotníckym pracovníkom.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je ZALTRAP a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude ZALTRAP podaný
3. Ako sa podáva ZALTRAP
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ZALTRAP
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ZALTRAP a na čo sa používa

Čo je ZALTRAP a ako účinkuje
ZALTRAP obsahuje liečivo aflibercept, bielkovinu, ktorej funkcia spočíva v blokovaní rastu nových krvných ciev v nádore. Nádor potrebuje pre svoj rast výživu a kyslík z krvi. Zablokovaním rastu krvných ciev napomáha ZALTRAP zastaviť alebo spomaliť rast nádoru.

Na čo sa ZALTRAP používa
ZALTRAP je liek používaný u dospelých na liečbu pokročilého nádorového ochorenia hrubého čreva alebo konečníka (častí hrubého čreva). Používa sa spolu s ďalšou liečbou nazývanou „chemoterapia“, ktorá zahŕňa podávanie „5-fluorouracilu“, „kyseliny folínovej“ a „irinotekanu“.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude ZALTRAP podaný

Nepoužívajte ZALTRAP
- ak ste alergický na aflibercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- na aplikáciu do oka, pretože ho môže závažne poškodiť.

Prečítajte si tiež, prosím, písomné informácie pre používateľa k ďalším liekom („chemoterapia“), ktoré sú súčasťou vašej liečby, aby ste sa uistili, že sú pre vás vhodné. Ak si nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry, či existujú nejaké dôvody, prečo nemôžete používať tieto lieky.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako vám bude ZALTRAP podaný a počas vašej liečby, sa obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:
- máte akékoľvek problémy spojené s krvácaním alebo ak po liečbe spozorujete akékoľvek krvácanie (pozri časť 4) alebo ak máte pocit extrémnej únavy, slabosti, závraty alebo sa u vás vyskytli zmeny zafarbenia stolice. Ak je krvácanie vážne, lekár ukončí vašu liečbu ZALTRAPOM. Dôvodom je možné zvýšenie rizika krvácania v dôsledku užívania ZALTRAPU.

- máte problémy s ústami alebo zubami, ako zlý stav zubov, ochorenia ďasien alebo plánovaná extrakcia zuba a to najmä ak ste predtým boli liečení bisfosfonátom (používa sa na liečbu alebo prevenciu ochorenia kostí). Vedľajší účinok, tzv. osteonekróza (poškodenie čeľustnej kosti), bola hlásená u pacientov s nádorovým ochorením, ktorí sú liečení ZALTRAPOM. Môže vám byť odporúčané vykonanie zubnej prehliadky pred začatím liečby ZALTRAPOM. Počas liečby ZALTRAPOM musíte dodržiavať zásady správnej ústnej hygieny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a podstupovať pravidelné zubné prehliadky. Ak nosíte zubnú protézu, musíte sa uistiť, či vám správne sedí. Taktiež ak vám boli v minulosti podávané alebo sa vám aktuálne podávajú vnútrožilové bisfosfonáty, je potrebné vyhnúť sa ošetreniu zubov alebo zubnej chirurgii (napr. extrakcia zuba). Informujte svojho lekára o zubnom vyšetrení a povedzte svojmu zubárovi, že sa liečite ZALTRAPOM. Ihneď sa obráťte na svojho lekára a zubára počas liečby alebo po liečbe ZALTRAPOM, ak sa u vás vyskytnú problémy s ústami alebo zubami ako strata zuba, bolesť alebo opuch alebo nehojace sa vredy alebo výtok, pretože by to mohli byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

- máte zápalové ochorenie čreva, ako napr. infekcia časti črevnej steny (nazývané tiež „divertikulitída“), žalúdočné vredy alebo zápal hrubého čreva. Dôvodom je možné zvýšenie rizika prederavenia črevnej steny v dôsledku užívania ZALTRAPU. Pokiaľ by k tomu došlo, lekár ukončí vašu liečbu ZALTRAPOM.

- ste niekedy mali neobvyklý kanálik alebo priechod tvoriaci prepojenie vo vnútri tela medzi vnútornými orgánmi a kožou alebo inými tkanivami (nazývaný tiež „fistula“). Ak sa u vás vyvinie takýto kanálik alebo priechod v priebehu liečby, lekár ukončí vašu liečbu ZALTRAPOM.

- máte vysoký krvný tlak. ZALTRAP môže zvyšovať krvný tlak (pozri časť 4), a preto bude váš lekár sledovať váš krvný tlak a možno upraví dávku vašich liekov na vysoký krvný tlak alebo dávku ZALTRAPU. Preto je tiež dôležité informovať svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru o iných problémoch so srdcom, ktoré sa v dôsledku vysokého krvného tlaku môžu ešte zhoršiť.

- máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy.

- sa u vás vyskytne dýchavičnosť (dyspnoe) pri námahe alebo keď ležíte, nadmerná únava alebo opuch nôh, ktoré môžu byť príznakmi srdcového zlyhávania.

- sa u vás vyskytli príznaky vzniku krvnej zrazeniny (pozri časť 4). Príznaky výskytu krvnej zrazeniny sa môžu líšiť v závislosti od miesta výskytu (napr. pľúca, nohy, srdce alebo mozog), ale môžu zahŕňať symptómy ako bolesť na hrudi, kašeľ, dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním. Ďalšie príznaky môžu zahŕňať opuch jednej alebo oboch dolných končatín, bolesť alebo citlivosť jednej alebo oboch dolných končatín, zmena zafarbenia alebo oteplenie kože postihnutej končatiny alebo zviditeľnenie žíl. Môže sa to tiež prejaviť ako náhle znecitlivenie alebo slabá citlivosť v tvári, rukách alebo nohách. Ostatné znaky zahŕňajú pocit zmätenosti, problémy so zrakom, chôdzou, koordináciou alebo rovnováhou, problémy vysloviť slová alebo nezrozumiteľná reč. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, okamžite informujte svojho lekára, ktorý zváži liečbu vašich príznakov alebo ukončenie liečby ZALTRAPOM.

- máte problémy s obličkami (bielkoviny v moči), v tom prípade bude váš lekár sledovať funkciu vašich obličiek a možno upraví dávku ZALTRAPU.

- váš počet bielych krviniek je príliš nízky. ZALTRAP môže znižovať počet bielych krviniek v krvi a váš lekár bude sledovať ich počet a môže vám určiť ďalšiu liečbu na ich zvýšenie. Ak je počet vašich krvných doštičiek nízky, lekár možno bude musieť oddialiť vašu liečbu.

- máte závažnú alebo dlhotrvajúcu hnačku, pocit na vracanie (nauzea) alebo nevoľnosť (vracanie) – môže dôjsť k vážnej strate telesných tekutín (tzv. „dehydratácia“). Lekár vás možno bude musieť liečiť ďalšími liekmi a/alebo doplňať tekutiny vnútrožilovo.

- v minulosti sa u vás vyskytli alergie – počas liečby ZALTRAPOM sa môžu vyskytnúť vážne alergické reakcie (pozri časť 4). Možno bude potrebné, aby váš lekár liečil alergickú reakciu alebo ukončil liečbu ZALTRAPOM.

- za posledné štyri týždne vám trhali zub alebo ste podstúpili iný typ chirurgického zákroku alebo sa chystáte na operáciu alebo zubný alebo lekársky zákrok alebo máte ranu po operácii, ktoré ešte nie je zahojená. Váš lekár dočasne preruší vašu liečbu pred a po chirurgickom zákroku.

- vyskytnú sa u vás kŕče (záchvaty). Ak spozorujete zmeny vášho zraku alebo zmätenosť, váš lekár možno ukončí liečbu ZALTRAPOM.

- máte 65 rokov alebo ste starší a máte hnačku, závraty, slabosť, stratu hmotnosti alebo vážnu stratu telesných tekutín (tzv. „dehydratácia“). Váš lekár vás bude musieť starostlivo sledovať.

- v priebehu liečby sa obmedzí alebo zhorší úroveň vašich každodenných aktivít. Váš lekár vás bude starostlivo sledovať.

Ak sa vás týka niečo z horeuvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru pred podaním ZALTRAPU a kedykoľvek počas liečby.

Počas liečby vám lekár vykoná niekoľko testov na kontrolu funkcie vášho organizmu a účinku lieku. Testy môžu zahŕňať odbery krvi a moču, vyšetrenie röntgenom alebo inými zobrazovacími metódami a/alebo ďalšie vyšetrenia.

ZALTRAP sa podáva vo forme kvapkovej infúzie do jednej z vašich žíl („vnútro-žilovo“) na liečbu pokročilého nádoru hrubého čreva a konečníka. ZALTRAP sa nesmie aplikovať do oka, pretože ho môže vážne poškodiť.

Deti a dospievajúci
Tento liek nie je určený deťom ani dospievajúcim do veku 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť použitia ZALTRAPU u detí a dospievajúcich dosiaľ nebola preukázaná.

Iné lieky a ZALTRAP
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov dostupných bez lekárskeho predpisu a rastlinných liekov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
ZALTRAP nesmiete používať počas tehotenstva, pokiaľ sa vy a váš lekár nerozhodnete, že klinický prínos pre vás je vyšší ako možné riziko pre vás a vaše nenarodené dieťa.
Ak ste v plodnom veku a mohla by ste otehotnieť, musíte používať účinnú antikoncepciu (pozri časť „Antikoncepcia“ nižšie ohľadom podrobnejších informácií o ženskej antikoncepcii). Tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa, pretože bráni vzniku nových krvných ciev.

Ak dojčíte, povedzte to vášmu lekárovi predtým, ako vám podajú tento liek. Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka.

ZALTRAP môže mať vplyv na mužskú a ženskú plodnosť. Poraďte sa so svojím lekárom, ak plánujete splodiť dieťa.

Antikoncepcia
Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú antikoncepciu:

- počas liečby ZALTRAPOM a
- 3 mesiace po podaní poslednej dávky lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Pri liečbe týmto liekom sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky, ktoré ovplyvňujú váš zrak, koncentráciu alebo schopnosť reagovať. Pokiaľ k tomu dôjde, neveďte vozidlá, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

ZALTRAP obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 22 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,1% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

3. Ako sa podáva ZALTRAP

ZALTRAP vám podá lekár alebo zdravotná sestra, ktorá má skúsenosti s podávaním chemoterapie. Podáva sa vo forme kvapkovej infúzie zavedenej do jednej z vašich žíl („vnútro-žilovo"). ZALTRAP sa nesmie aplikovať do oka, pretože ho môže vážne poškodiť.

Tento liek sa musí pred podaním nariediť. Praktické informácie týkajúce sa podávania ZALTRAPU a zaobchádzania s ním, určené pre lekárov, zdravotné sestry a lekárnikov, sú uvedené na konci tejto písomnej informácii pre používateľa.

V akom množstve a ako často prijímete liečbu
- Kvapkanie (infúzie) trvá približne hodinu.
- Infúzia sa vám zvyčajne podá raz za dva týždne.
- Odporúčaná dávka je 4 mg na každý kilogram vašej telesnej hmotnosti. Váš lekár rozhodne o vašej vhodnej dávke.
- Váš lekár rozhodne, ako často vám bude liek podaný a či potrebujete zmeniť dávku.

ZALTRAP spolu s ďalšími liekmi budete dostávať v rámci chemoterapie, ktorá zahŕňa „5-fluorouracil", „kyselinu folínovú" a „irinotekan". O vhodných dávkach týchto liečiv užívaných v rámci chemoterapie rozhodne lekár.

Liečba bude pokračovať tak dlho, pokiaľ ju váš lekár bude považovať za prínosnú a vedľajšie účinky budú akceptovateľné.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky uvedené nižšie boli hlásené pri použití ZALTRAPU v kombinácii s chemoterapiou.

Závažné vedľajšie účinky

Ihneď navštívte lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov – môžete potrebovať urgentnú lekársku starostlivosť:
- **Krvácanie: Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) – zahŕňa krvácanie z nosa, ale môže tiež zahŕňať vážne krvácanie do čreva a ďalších častí tela, ktoré môže byť smrteľné. K príznakom môže patriť pocit veľkej únavy, slabosti a/alebo závraty alebo zmeny zafarbenia stolice.

- **Bolesť v ústach, bolesť zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo nehojace sa vredy v ústach alebo čeľusti, výtok, znecitlivenie alebo pocit ťažoby v čeľusti alebo uvoľnenie zuba: Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) – tieto príznaky môžu byť prejavmi poškodenia čeľustnej kosti (osteonekróza). Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky počas liečby ZALTRAPOM alebo po jej ukončení, ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo zubára.

- **Prederavenie črева** (tiež nazývané „gastrointestinálna perforácia“): **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) – jedná sa o prederavenie steny žalúdka, tráviacej trubice alebo črievov, ktoré môžu byť smrteľné. Príznaky môžu zahŕňať bolesť žalúdka, nevoľnosť (vracanie), horúčku alebo zimnicu.

- **Vznik neobvyklého kanálika alebo priechodu tvoriaceho prepojenie medzi vnútornými orgánmi a kožou alebo inými tkanivami vo vnútri tela** (tiež nazývané „fistula“): **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) – tieto neobvyklé kanáliky alebo priechody môžu vzniknúť napríklad medzi črevom a kožou. Niekedy, v závislosti od miesta výskytu, môžete zaznamenať nezvyčajný výtok na danom mieste. Ak si nie ste istý, obráťte sa na vášho lekára.

- **Vysoký krvný tlak** (tiež nazývaný „hypertenzia“): **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) – môže sa vyvinúť alebo zhoršiť. Ak krvný tlak nie je kontrolovaný, môže spôsobiť mozgovú príhodu, problémy so srdcom a obličkami. Lekár musí sledovať váš krvný tlak počas celej liečby.

- **Srdcové zlyhávanie** (tiež nazývané kardiálne zlyhávanie): **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) – prejavy môžu zahŕňať dýchavičnosť, keď ležíte alebo sa namáhate, nadmernú únavu alebo opuch nôh.

- **Upchatie tepien krvnou zrazeninou** (tiež nazývané „arteriálne tromboembolické príhody“): **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) – môže viesť k mozgovej príhode alebo infarktu srdca. Príznaky môžu zahŕňať bolesť alebo ťažobu na hrudi, náhle znecitlivenie alebo zníženú citlivosť na tvári, rukách alebo nohách. K ďalším príznakom patrí pocit zmätenosti, problémy so zrakom, chôdzou, koordináciou alebo rovnováhou alebo problémy s vyslovením slov alebo nezrozumiteľná reč.

- **Upchatie žíl krvnou zrazeninou** (tiež nazývané „venózne tromboembolické príhody“): **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) – môže sa jednať o krvnú zrazeninu v pľúcach alebo nohách. Príznaky môžu zahŕňať bolesť na hrudi, kašeľ, dýchavičnosť, problémy s dýchaním a vykašliavaním krvi. K ďalším príznakom patrí opuch jednej alebo oboch nôh, bolesť alebo citlivosť v jednej alebo oboch nohách pri státi alebo chôdzi, oteplenie kože na postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena farby kože na postihnutej nohe alebo zviditeľnenie žíl.

- **Bielkoviny v moči** (tiež nazývané „proteinúria“): **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) – vyskytujú sa pri vyšetreniach veľmi často. Môže k nim patriť opuch nôh alebo celého tela a môžu súvisieť s ochorením obličiek.

- **Nízky počet bielych krviniek v krvi** (tiež nazývaný „neutropénia“): **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) – môže spôsobiť vážne infekcie. Lekár vám bude pravidelne počas celej liečby robiť rozbory krvi, aby kontroloval počet bielych krviniek. Tiež vám môže predpísať liek nazývaný „G-CSF“ s cieľom zabrániť komplikáciám v prípade, že je počet vašich bielych krviniek príliš nízky. K príznakom infekcie patrí horúčka, zimnica, kašeľ, pálenie pri močení alebo bolesť svalov. V priebehu liečby týmto liekom si musíte často merať teplotu.

- **Hnačka a dehydratácia: Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) v prípade hnačky a **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) v prípade dehydratácie – závažná forma hnačky a nevoľnosť (vracanie) môže spôsobiť, že stratíte príliš veľa telesných tekutín (tzv. „dehydratácia“) a solí (elektrolytov). K príznakom môžu patriť závraty, najmä pri prechode

zo sedu do stoja. Možno sa budete musieť ísť liečiť do nemocnice. Váš lekár vám môže dať lieky na zastavenie alebo liečbu hnačky a nevoľnosti (vracania).

- **Alergické reakcie: Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) – môže k nim dôjsť niekoľko minút po vašej infúzii. Príznaky alergickej reakcie môžu zahŕňať vyrážku alebo svrbenie, sčervenanie kože, pocit závratu alebo mdloby, dýchavičnosť, pocit tlaku na hrudi alebo v krku alebo opuch tváre. Ak máte niektorý z týchto príznakov počas infúzie ZALTRAPU alebo krátko po jej ukončení, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

- **Rany, ktoré sa hoja pomaly alebo vôbec: Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) – to znamená, ak sú ťažkosti pri liečbe rany alebo sa rana neuzatvára alebo ak sa hojaca rana opätovne otvára. Váš lekár preruší liečbu týmto liekom najmenej 4 týždne pred plánovaným chirurgickým zákrokom a až pokiaľ sa rana úplne nezahojí.

- **Vedľajší účinok postihujúci nervový systém** (nazývaný „syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie“ alebo PRES): **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) – príznaky môžu zahŕňať bolesť hlavy, zmeny zraku, pocit zmätenosti alebo záchvaty s vysokým krvným tlakom alebo bez neho.

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
- pokles počtu bielych krviniek (leukopénia)
- pokles počtu určitých buniek v krvi, ktoré pomáhajú jej zrážaniu (trombocytopénia)
- znížená chuť do jedla
- bolesť hlavy
- krvácanie z nosa
- zmena hlasu, napr. vznik chrapľavého hlasu
- ťažkosti pri dýchaní
- bolestivé ranky v ústach
- bolesť brucha
- opuch a znecitlivenie rúk a nôh, ktoré je spojené s chemoterapiou (tzv. „syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie“)
- pocit únavy alebo slabosti
- strata hmotnosti
- problémy s obličkami spočívajúce vo zvýšení hladiny kreatinínu (ukazovateľ funkcie obličiek)
- problémy s pečeňou spočívajúce vo zvýšení hladiny pečeňových enzýmov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- infekcie močových ciest
- zápal vo vnútri nosa a hornej časti krku
- bolesť v ústach alebo krku
- nádcha
- hemoroidy, krvácanie alebo bolesť v konečníku
- zápal v ústach
- bolesť zubov
- zmeny farby kože.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- zvýšené hladiny bielkovín v moči, zvýšenie hladiny cholesterolu v krvi a opuch z prebytočnej tekutiny (edém) (tiež nazývaný „nefrotický syndróm“)
- krvná zrazenina vo veľmi malých cievach (tiež nazývaná „trombotická mikroangiopatia“).

Neznáme (z dostupných údajov)
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ZALTRAP

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Informácie o uchovávaní a čase, kedy je po nariedení a pripravení ZALTRAP možné použiť, sú uvedené v časti „Praktické informácie pre zdravotníckych pracovníkov na zaobchádzanie a podávanie lieku ZALTRAP 25 mg/ml infúzny koncentrát“ na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

Nepoužívajte ZALTRAP, ak spozorujete častice alebo zmenu zafarbenia lieku v injekčnej liekovke alebo v infúznom vaku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ZALTRAP obsahuje
- Liečivo je aflibercept. Jeden ml koncentrátu obsahuje 25 mg afliberceptu. Jedna 4 ml injekčná liekovka koncentrátu obsahuje 100 mg afliberceptu. Jedna 8 ml injekčná liekovka koncentrátu obsahuje 200 mg afliberceptu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, chlorid sodný, dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, polysorbát 20, heptahydrát dibázického fosforečnanu sodného, monohydrát monobázického fosforečnanu, hydroxid sodný a/alebo kyselina chlorovodíková a voda na injekciu.

Ako vyzerá ZALTRAP a obsah balenia
ZALTRAP je infúzny koncentrát (sterilný koncentrát). Koncentrát je číry, bezfarebný až svetlo žltý roztok.

- 4 ml koncentrátu v 5 ml injekčnej liekovke z číreho borosilikátového skla (typ I) uzatvorené zátkou s obrubou a odtrhovacím (flip-off) viečkom s vnútornou potiahnutou tesniacou podložkou. Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka alebo 3 injekčné liekovky.
- 8 ml koncentrátu v 10 ml injekčnej liekovke z číreho borosilikátového skla (typ I) uzatvorené zátkou s obrubou a odtrhovacím (flip-off) viečkom s vnútornou potiahnutou tesniacou podložkou. Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
sanofi-aventis Μονοπρόσωπη AEBE
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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

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

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

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Iné zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
http://www.ema.europa.eu

Nasledujúce informácie sú určené len pre zdravotníckych pracovníkov:

PRAKTICKÉ INFORMÁCIE PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV NA ZAOBCHÁDZANIE A PODÁVANIE LIEKU ZALTRAP 25 MG/ML INFÚZNY KONCENTRÁT

Tieto informácie používateľovi dopĺňajú časti 3 a 5.
Je dôležité, aby ste si pred prípravou infúzneho roztoku prečítali celý obsah tohto návodu.

ZALTRAP je sterilný a nepyrogénny koncentrát bez obsahu konzervačných látok, preto musí infúzny roztok pripraviť zdravotnícky pracovník za použitia postupov pre bezpečné zaobchádzanie a aseptických techník.
Pri zaobchádzaní so ZALTRAPOM je potrebné postupovať s opatrnosťou a zvážiť použitie oddelených priestorov, osobných ochranných prostriedkov (napr. rukavice) a postupov pre prípravu.

Príprava infúzneho roztoku

- ZALTRAP pred použitím vizuálne skontrolujte. Roztok koncentrátu musí byť číry a bez častíc.
- Odoberte potrebný objem koncentrátu ZALTRAPU z injekčnej liekovky podľa požadovanej dávky pre pacienta. Pre prípravu injekčného roztoku môže byť potrebná viac ako 1 liekovka infúzneho roztoku.
- Narieďte odobrané množstvo na požadovaný objem pre podanie pomocou 9 mg/ml roztoku chloridu sodného (0,9 %) alebo 5% roztoku glukózy pre infúziu. Koncentrácia konečného infúzneho roztoku ZALTRAPU musí byť udržaná v rozmedzí 0,6 mg/ml – 8 mg/ml afliberceptu.
- Musia sa použiť infúzne vaky vyrobené z PVC s obsahom DEHP alebo polyolefínu.
- Nariedený roztok sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať na výskyt častíc a zmenu zafarbenia. V prípade zmeny zafarbenia alebo výskytu častíc sa musí rekonštituovaný roztok zlikvidovať.
- ZALTRAP sa dodáva v injekčnej liekovke na jedno použitie. Po prvom prerazení uzáveru už uzáver znovu neprepichujte. Nepoužitý koncentrát sa musí zlikvidovať.

Čas použiteľnosti po nariedení v infúznom vaku
Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a po dobu 8 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa musí infúzny roztok použiť okamžite.
Ak sa nepoužije okamžite, sú čas a podmienky uchovávania pred použitím v zodpovednosti používateľa a za normálnych okolností nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ zriedenie neprebehne za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Spôsob podania
ZALTRAP sa podáva len vo forme intravenóznej infúzie po dobu 1 hodiny. Vzhľadom na hyperosmolalitu (1 000 mOsmol/kg) koncentrátu ZALTRAPU, neriedený koncentrát ZALTRAP sa nesmie podávať intravenózne vo forme injekcie („push“) alebo bolusu. ZALTRAP sa nesmie podávať ako intravitreálna injekcia (pozri časť 2 písomnej informácie pre používateľa).

Každá injekčná liekovka infúzneho koncentrátu je iba na jednorazové použitie (jednodávková).

Nariedené roztoky ZALTRAPU sa musia podávať pomocou infúznych setov obsahujúcich 0,2 mikrónový polyétersulfónový filter.

Infúzne sety musia byť vyrobené z jedného z nasledujúcich materiálov:

- polyvinylchlorid (PVC) obsahujúci bis(2-etylhexyl)ftalát (DEHP)
- PVC bez DEHP obsahujúci trioktyl-trimelitát (TOTM)
- polypropylén
- PVC s polyetylénovým poťahom
- polyuretán

Filtre vyrobené z polyvinylidénfluoridu (PVDF) alebo nylonu sa nesmú použiť.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.