

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 25 mg afliberceptu*.

Jedna fiolka zawierająca 4 ml koncentratu zawiera 100 mg afliberceptu.

Jedna fiolka zawierająca 8 ml koncentratu zawiera 200 mg afliberceptu.

* Aflibercept jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach K-1 jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka 4 ml zawiera 0,484 mmol sodu, co stanowi 11,118 mg sodu, a fiolka 8 ml zawiera 0,967 mmol sodu, co stanowi 22,236 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Koncentrat jest roztworem przejrzystym, bezbarwnym lub jasnożółtym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ZALTRAP jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z irynotekaniem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, MCRC), w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy ZALTRAP należy stosować pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego ZALTRAP, podawanego w infuzji dożylniej przez 1 godzinę wynosi 4 mg/kg masy ciała, po czym stosuje się schemat FOLFIRI. Powyższy sposób podawania uważa się za jeden cykl leczenia.

W skład schematu FOLFIRI wchodzi podanie irynotekanu w dawce 180 mg/m² pc. w infuzji dożylniej przez 90 minut i równocześnie kwasu folinowego (roztwór racemiczny) w dawce 400 mg/m² pc. w infuzji dożylniej przez 2 godziny w dniu 1. przy użyciu wenflonu dożylnego typu Y, po czym podaje się 5-fluorouracyl (5-FU) w dawce 400 mg/m² pc. w bolusie dożylnym, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m² pc. w ciągłej infuzji dożylniej przez 46 godzin.

Cykl leczenia powtarza się co 2 tygodnie.

Leczenie produktem leczniczym ZALTRAP należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Modyfikacja dawki

Leczenie produktem leczniczym ZALTRAP należy przerwać w następujących przypadkach (patrz punkt 4.4):

- Ciężki krwotok
- Perforacja przewodu pokarmowego
- Powstanie przetoki
- Nadciśnienie tętnicze niekontrolowane za pomocą leków przeciwnadciśnieniowych lub wystąpienie przełomu nadciśnieniowego lub encefalopatii nadciśnieniowej
- Niewydolność serca i zmniejszenie frakcji wyrzutowej
- Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. arterial thromboembolic events, ATE)
- Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe stopnia 4. (w tym zatorowość płucna)
- Zespół nerczycowy lub mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA)
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna) (patrz punkty 4.3 i 4.4)
- Zaburzenia gojenia ran wymagające interwencji lekarskiej
- Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) (znany także jako zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS))

Leczenie produktem leczniczym ZALTRAP należy czasowo wstrzymać na przynajmniej 4 tygodnie przed planowymi zabiegami chirurgicznymi (patrz punkt 4.4).

Opóźnienie leczenia lub modyfikacja dawki według schematu ZALTRAP/FOLFIRI	
Neutropenia lub trombocytopenia (patrz punkty 4.4 i 4.8)	Podawanie produktów leczniczych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI należy odłożyć do momentu, gdy liczba neutrofilów będzie wynosić $\geq 1,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie wynosić $\geq 75 \times 10^9/l$.
Gorączka neutropeniczna lub posocznica neutropeniczna	<p>W kolejnych cyklach dawkę irynotekanu należy zmniejszyć o 15-20%.</p> <p>W przypadku nawrotu, należy w kolejnych cyklach dodatkowo zmniejszyć dawki bolusu i infuzji 5-FU o 20%.</p> <p>W przypadku nawrotu po zmniejszeniu dawek irynotekanu i 5-FU, należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego ZALTRAP do 2 mg/kg mc.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF).</p>
Łagodne do umiarkowanych reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy ZALTRAP (w tym zaczerwienienie twarzy, wysypka, pokrzywka i świąd) (patrz punkt 4.4)	<p>Infuzję należy czasowo wstrzymać do czasu ustąpienia reakcji. Można zastosować leczenie kortykosteroidami i (lub) lekami przeciwhistaminowymi zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p> <p>W kolejnych cyklach należy rozważyć zastosowanie wstępnego leczenia kortykosteroidami i (lub) lekami przeciwhistaminowymi.</p>
Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne) (patrz punkty 4.3 i 4.4)	Należy przerwać podawanie produktów leczniczych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Opóźnienie leczenia lub modyfikacja dawki produktu leczniczego ZALTRAP	
Nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4)	Podawanie produktu leczniczego ZALTRAP należy wstrzymać do czasu uzyskania kontroli nadciśnienia tętniczego. W przypadku nawrotu znaczącego z medycznego punktu widzenia nadciśnienia tętniczego lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego, pomimo zastosowania optymalnego leczenia, podawanie produktu leczniczego ZALTRAP należy wstrzymać do czasu uzyskania kontroli nadciśnienia tętniczego, a dawkę leku w kolejnych cyklach zmniejszyć do 2 mg/kg mc.
Białkomocz (patrz punkt 4.4)	Podawanie produktu leczniczego ZALTRAP należy wstrzymać, gdy obserwuje się białkomocz ≥ 2 gramy na 24 godziny i przywrócić gdy białkomocz będzie wynosić < 2 gramów na 24 godziny. W przypadku nawrotu, leczenie należy wstrzymać do czasu, gdy białkomocz zmniejszy się do < 2 gramów na 24 godziny, a następnie zmniejszyć dawkę leku do 2 mg/kg mc.
Modyfikacja dawki według schematu FOLFIRI w czasie stosowania w skojarzeniu z produktem leczniczym ZALTRAP	
Ciężkie zapalenie jamy ustnej i erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Należy zmniejszyć dawkę bolusu 5-FU oraz dawkę podawaną w infuzji o 20%.
Ciężka biegunka	Należy zmniejszyć dawkę irynotekanu o 15-20%. W przypadku nawrotu ciężkiej biegunki w kolejnym cyklu, należy zmniejszyć dawkę bolusu 5-FU i dawkę infuzji także o 20%. W przypadku, gdy ciężka biegunka utrzymuje się po zmniejszeniu obu dawek, należy przerwać podawanie produktów leczniczych w schemacie FOLFIRI. Należy wdrożyć leczenie lekami przeciwbiegunkowymi i nawadnianie w miarę potrzeby.

Aby uzyskać dodatkowe informacje o działaniach toksycznych irynotekanu, 5-FU lub kwasu folinowego, należy zapoznać się z odpowiednimi aktualnymi charakterystykami produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W głównym badaniu rejestracyjnym u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (MCRC), 28,2% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat i < 75 lat, a 5,4% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego ZALTRAP.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono dotąd badań nad produktem leczniczym ZALTRAP u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Z danych klinicznych wynika, że nie są konieczne zmiany dawki afliberceptu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania afliberceptu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono dotąd badań nad produktem leczniczym ZALTRAP u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Z danych klinicznych wynika, że nie są konieczne zmiany dawki początkowej afliberceptu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego też w leczeniu tej grupy pacjentów należy zachować ostrożność.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy ZALTRAP nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu: rak jelita grubego z przerzutami.

Sposób podawania

Produkt leczniczy ZALTRAP podaje się wyłącznie w infuzji dożyłnej przez 1 godzinę. Z uwagi na hiperosmolalność (1000 mOsmol/kg) koncentratu produktu leczniczego ZALTRAP, nie wolno podawać produktu leczniczego ZALTRAP w postaci nierozcieńzonego koncentratu jako pojedynczej dawki ani w bolusie dożylnym. Produktu leczniczego ZALTRAP nie wolno wstrzykiwać do ciała szklanego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Każda fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego (pojedyncza dawka) zastosowania.

Środki ostrożności dotyczące obchodzenia się z produktem lub podawania produktu leczniczego

Aby uzyskać instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed jego podaniem oraz informacje dotyczące zestawów do infuzji do podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Podawanie do oka i (lub) do ciała szklanego z uwagi na właściwości hiperosmotyczne produktu leczniczego ZALTRAP (patrz punkt 4.4).

Aby uzyskać dodatkowe informacje o przeciwwskazaniach dotyczących stosowania składowych schematu FOLFIRI (irynotekanu, 5-FU i kwasu folinowego) należy zapoznać się z odpowiednimi aktualnymi charakterystykami produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwotoki

U pacjentów leczonych afliberceptem obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień, w tym ciężkich i niekiedy śmiertelnych zdarzeń krwotocznych (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia z przewodu pokarmowego i innych ciężkich krwawień. Afliberceptu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi krwawieniami (patrz punkt 4.2).

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi podawanymi w schemacie ZALTRAP/FOLFIRI obserwowano małopłytkowość. Zaleca się monitorowanie morfologii krwi z oznaczeniem liczby płytek przed rozpoczęciem leczenia, przed rozpoczęciem każdego z cykli podawania afliberceptu oraz w miarę potrzeby klinicznej. Podawanie produktów leczniczych w schemacie ZALTRAP/FOLFIRI należy opóźnić do momentu, gdy liczba płytek krwi będzie wynosić $\geq 75 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.2).

Perforacja przewodu pokarmowego

U pacjentów leczonych afliberceptem obserwowano perforację przewodu pokarmowego, włącznie z przypadkami śmiertelnymi (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów perforacji przewodu pokarmowego. Leczenia afliberceptem należy zaprzestać u pacjentów, u których wystąpiła perforacja przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.2).

Powstawanie przetoki

U pacjentów leczonych afliberceptem obserwowano powstawanie przetok w obrębie przewodu pokarmowego i poza nim (patrz punkt 4.8).

Leczenia afliberceptem należy zaprzestać u pacjentów, u których wystąpiła przetoka (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi podawanymi w schemacie ZALTRAP/FOLFIRI obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego stopnia 3.-4. (w tym nadciśnienie i jeden przypadek nadciśnienia samoistnego) (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia afliberceptem należy zapewnić kontrolę obecnego wcześniej nadciśnienia tętniczego. Jeśli nie można zapewnić kontroli nadciśnienia tętniczego, nie należy rozpoczynać leczenia afliberceptem. Zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi co dwa tygodnie w czasie leczenia afliberceptem, w tym przed każdym podaniem produktu leczniczego lub w miarę potrzeby klinicznej. W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego podczas leczenia afliberceptem, należy dążyć do odpowiedniej kontroli ciśnienia za pomocą odpowiednich leków i regularnie monitorować ciśnienie krwi. W przypadku nawrotu znaczącego z medycznego punktu widzenia nadciśnienia tętniczego lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego, pomimo zastosowania optymalnego leczenia, należy wstrzymać podawanie afliberceptu do czasu uzyskania kontroli nadciśnienia tętniczego, a dawkę afliberceptu w kolejnych cyklach zmniejszyć do 2 mg/kg mc. Aflibercept należy całkowicie odstawić, jeżeli nie jest możliwe zapewnienie kontroli nadciśnienia tętniczego przy użyciu odpowiednich produktów leczniczych obniżających ciśnienie albo po zmniejszeniu dawki afliberceptu lub w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego lub encefalopatii nadciśnieniowej (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze może nasilić objawy współistniejących chorób układu krążenia. Należy zachować ostrożność w czasie leczenia produktem leczniczym ZALTRAP pacjentów ze znamienymi klinicznie chorobami układu krążenia, takimi jak choroba niedokrwienna serca lub zastoinowa niewydolność krążenia w wywiadzie. U pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia klasy III lub IV NYHA nie należy stosować produktu leczniczego ZALTRAP.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku ZALTRAP należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Niewydolność serca i zmniejszenie frakcji wyrzutowej

U pacjentów leczonych produktem ZALTRAP obserwowano niewydolność serca i zmniejszenie frakcji wyrzutowej. U pacjentów otrzymujących produkt Zaltrap należy rozważyć wykonanie wyjściowej i okresowej oceny czynności lewej komory serca. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca i zmniejszenia frakcji wyrzutowej. Należy przerwać podawanie produktu ZALTRAP u pacjentów, u których wystąpi niewydolność serca i zmniejszenie frakcji wyrzutowej.

Zdarzenia zakrzepowe i zatorowe

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. arterial thromboembolic events, ATE)

U pacjentów leczonych afliberceptem obserwowano tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym przemijające napady niedokrwienne, udar mózgu, dusznicę bolesną, zakrzepy wewnątrzsercowe, zawał mięśnia sercowego, zatory tętnicze oraz niedokrwienne zapalenie jelita grubego) (patrz punkt 4.8).

Leczenia afliberceptem należy zaprzestać u pacjentów, u których doszło do tętniczego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (patrz punkt 4.2).

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. venous thromboembolic events, VTE)

U pacjentów leczonych afliberceptem obserwowano żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepicę żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) i zatorowość płucną (rzadko zakończone zgonem) (patrz punkt 4.8).

Leczenie produktem leczniczym ZALTRAP należy przerwać u pacjentów ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi zagrażającymi życiu (stopnia 4.) (w tym zatorowość płucna) (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zakrzepicą żył głębokich stopnia 3. należy rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i można w tej grupie kontynuować leczenie afliberceptem. W przypadku nawrotu pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego, należy przerwać leczenie afliberceptem. Pacjentów ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3. lub niższego należy uważnie monitorować.

Białkomocz

U pacjentów leczonych afliberceptem obserwowano białkomocz, zespół nerczycowy i mikroangiopatię zakrzepową (ang. thrombotic microangiopathy, TMA) (patrz punkt 4.8). Obecność lub nasilenie białkomoczu należy monitorować testem paskowym moczu i (lub) badaniem stosunku białka do kreatyniny w moczu (ang. urinary protein creatinine ratio, UPCR) przed każdym podaniem afliberceptu. U pacjentów z wynikiem testu paskowego moczu $\geq 2+$ dla białka lub UPCR wynoszącym >1 lub współczynnik stężenia białka w moczu do kreatyniny (ang. protein/creatinine ratio, PCR) >100 mg/mmol należy wykonać 24-godzinną zbiórkę moczu.

Podanie afliberceptu należy wstrzymać, gdy białkomocz wynosi ≥ 2 gramów/24 godziny i można je wznowić, gdy białkomocz zmniejszy się do <2 gramów/24 godziny. W przypadku nawrotu, podawanie należy wstrzymać do momentu, gdy białkomocz zmniejszy się poniżej wartości 2 gramów/24 godziny, a dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć do 2 mg/kg mc. Leczenie afliberceptem należy przerwać u pacjentów, u których dojdzie do rozwoju zespołu nerczycowego lub TMA (patrz punkt 4.2).

Neutropenia i powikłania neutropeniczne

U pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI obserwowano zwiększoną częstość powikłań neutropenicznych (gorączka neutropeniczna i zakażenia neutropeniczne) (patrz punkt 4.8).

Zaleca się monitorowanie morfologii krwi z oznaczeniem różnicowania krwinek przed rozpoczęciem leczenia i przed rozpoczęciem każdego z cykli podawania afliberceptu. Podawanie produktów leczniczych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI należy opóźnić do momentu, gdy liczba neutrofilów będzie wynosić $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.2). U pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko powikłań neutropenicznych, przy pierwszym wystąpieniu neutropenii stopnia 3. lub wyższego, należy rozważyć zastosowanie leczenia G-CSF i profilaktyki wtórnej.

Biegunka i odwodnienie

U pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI obserwowano zwiększoną częstość ciężkich biegunek (patrz punkt 4.8).

Należy zmodyfikować dawki produktów leczniczych podawanych według schematu FOLFIRI (patrz punkt 4.2), wdrożyć leki przeciwbiegunkowe i nawadnianie w miarę potrzeby.

Reakcje nadwrażliwości

W głównym badaniu rejestracyjnym u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości u pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (w tym skurczu oskrzeli, duszności, obrzęku naczynioworuchowego i anafilaksji), należy przerwać podawanie afliberceptu i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy ZALTRAP o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (w tym zaczerwienienie twarzy, wysypka, pokrzywka i świąd), należy wstrzymać podawanie afliberceptu do czasu ustąpienia reakcji. Można rozpocząć leczenie kortykosteroidami i (lub) lekami przeciwhistaminowymi zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W kolejnych cyklach należy rozważyć zastosowanie wstępnego leczenia kortykosteroidami i (lub) lekami przeciwhistaminowymi (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność w czasie ponownego leczenia pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości reakcje nadwrażliwości, gdyż obserwowano u niektórych pacjentów ponowne występowanie reakcji nadwrażliwości pomimo stosowania profilaktyki, w tym leków kortykosteroidowych.

Zaburzenia gojenia ran

Aflibercept wywoływał w modelach zwierzęcych zaburzenia gojenia ran (patrz punkt 5.3).

Podczas leczenia afliberceptem obserwowano możliwość zaburzenia gojenia ran (rozejście brzegów rany, nieszczelność zespoleń jelitowych) (patrz punkt 4.8).

Leczenie afliberceptem należy wstrzymać na przynajmniej 4 tygodnie przed planowymi zabiegami chirurgicznymi.

Zaleca się, aby nie rozpoczynać leczenia afliberceptem na przynajmniej 4 tygodnie przed dużymi zabiegami chirurgicznymi, do czasu całkowitego wygojenia rany operacyjnej. W przypadku mniejszych zabiegów chirurgicznych, takich jak cewnikowanie żył centralnych, biopsja czy usunięcie zęba, można rozpocząć/wznowić leczenie afliberceptem po całkowitym wygojeniu rany operacyjnej. Leczenie afliberceptem należy przerwać u pacjentów z zaburzeniami gojenia ran wymagającymi interwencji lekarskiej (patrz punkt 4.2).

Martwica kości szczęki (ang. Osteonecrosis of the jaw, ONJ)

Odnotowano przypadki ONJ u pacjentów onkologicznych leczonych produktem leczniczym Zaltrap. Niektórzy z nich wcześniej lub równocześnie byli leczeni bisfosfonianami podawanymi dożylnie, w przypadku których istnieje potwierdzone ryzyko rozwoju ONJ. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego lub kolejnego leczenia produktem Zaltrap i bisfosfonianami podawanymi dożylnie.

Zidentyfikowany czynnik ryzyka stanowią również inwazyjne zabiegi stomatologiczne. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Zaltrap należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego i odpowiednich profilaktycznych zabiegów stomatologicznych. W miarę możliwości należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zaltrap i otrzymujących w przeszłości lub otrzymujących aktualnie bisfosfoniany dożylnie (patrz punkt 4.8).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

Zespołu PRES nie obserwowano w głównym badaniu rejestracyjnym III fazy prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. W innych badaniach obserwowano występowanie zespołu PRES u pacjentów leczonych afliberceptem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w chemioterapii (patrz punkt 4.8).

Do objawów zespołu PRES mogą należeć zaburzenia świadomości, drgawki, nudności, wymioty, ból głowy lub zaburzenia widzenia. Rozpoznanie zespołu PRES potwierdza badanie rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI).

Leczenia afliberceptem należy zaprzestać u pacjentów, u których wystąpił zespół PRES (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku ≥ 65 lat występuje zwiększone ryzyko biegunek, zawrotów głowy, osłabienia, utraty masy ciała i odwodnienia. Zaleca się uważne monitorowanie pacjentów w celu szybkiego wykrycia i leczenia przedmiotowych i podmiotowych objawów biegunki i odwodnienia oraz zminimalizowanie potencjalnego ryzyka (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczonych afliberceptem. Nie jest wymagane dostosowanie dawki afliberceptu w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Ogólny stan zdrowia i choroby współistniejące

U pacjentów z wynikiem oceny ogólnego stanu zdrowia w skali sprawności ECOG wynoszącym ≥ 2 lub obciążonych istotnymi chorobami współistniejącymi może występować zwiększone ryzyko złego wyniku klinicznego i pacjentów tych należy uważnie monitorować w celu wczesnego wykrycia pogorszenia stanu klinicznego.

Podawanie do ciała szklistego niezgodne z zarejestrowanymi wskazaniami

Produkt leczniczy ZALTRAP jest roztworem hiperosmotycznym, a jego skład nie zapewnia zgodności ze środowiskiem wewnątrz gałki ocznej. Produktu leczniczego ZALTRAP nie wolno podawać we wstrzyknięciu do ciała szklistego (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy ZALTRAP zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera do 22 mg sodu na fiołkę, co odpowiada 1,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Populacyjne badania farmakokinetyczne oraz porównania między badaniami klinicznymi nie ujawniły jakichkolwiek interakcji farmakokinetycznych między afliberceptem a produktami leczniczymi podawanymi według schematu FOLFIRI.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Zapobieganie ciąży u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę w czasie leczenia produktem leczniczym ZALTRAP i poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym i płodni mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie trwania leczenia i przez okres przynajmniej 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania afliberceptu u kobiet w ciąży. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczne działanie na funkcje rozrodcze (patrz punkt 5.3). Angiogeneza jest procesem o krytycznym znaczeniu dla rozwoju płodu, stąd zahamowanie angiogenezy po podaniu produktu leczniczego ZALTRAP może skutkować działaniami

niepożądanymi w ciąży. Produkt leczniczy ZALTRAP można stosować w ciąży tylko w przypadku, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym ZALTRAP, należy ją poinformować o potencjalnych niebezpieczeństwach dla płodu.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono dotychczas badań oceniających wpływ produktu leczniczego ZALTRAP na wytwarzanie mleka, jego obecności w mleku ani jego działania na dziecko karmione piersią.

Nie wiadomo, czy aflibercept wydzielany jest do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję o odstawieniu/wstrzymaniu leczenia produktem leczniczym ZALTRAP biorąc pod uwagę korzyści płynące dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści z leczenia dla karmiącej piersią matki.

Płodność

Wyniki badań prowadzonych na małpach wskazują, że leczenie afliberceptem ma prawdopodobnie ujemny wpływ na płodność, zarówno mężczyzn jak i kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ZALTRAP nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy występują objawy wykazujące szkodliwy wpływ na wzrok lub zdolność koncentracji lub szybkość reakcji, należy zalecić pacjentowi odstawienie od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego ZALTRAP w skojarzeniu z produktami leczniczymi podawanymi według schematu FOLFIRI oceniano w badaniu prowadzonym z udziałem 1216 pacjentów, uprzednio leczonych z powodu raka jelita grubego z przerzutami, wśród których 611 z tych pacjentów otrzymywało produkt leczniczy ZALTRAP w dawce 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie (jeden cykl) oraz 605 pacjentów otrzymywało produkty lecznicze podawane według schematu placebo/FOLFIRI w badaniu fazy III. Pacjenci otrzymali średnią liczbę 9 cykli schematu ZALTRAP/FOLFIRI.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane (wszystkich stopni ciężkości, częstość występowania $\geq 20\%$) zgłaszane z częstością o przynajmniej 2% większą dla schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do schematu placebo/FOLFIRI w kolejności malejącej częstości występowania to leukopenia, biegunka, neutropenia, białkomocz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), nadciśnienie tętnicze, utrata masy ciała, zmniejszenie łaknienia, krwawienia z nosa, ból brzucha, zaburzenia głosu, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ból głowy (patrz Tabela 1).

Najczęściej zgłaszane reakcje stopnia 3.-4. (występujące z częstością $\geq 5\%$) obserwowane z częstością o przynajmniej 2% większą dla schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do schematu placebo/FOLFIRI w kolejności malejącej częstości występowania to neutropenia, biegunka, nadciśnienie tętnicze, leukopenia, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, białkomocz i osłabienie (patrz Tabela 1).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do trwałego odstawienia leku u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI to zaburzenia naczyniowe (3,8%), w tym nadciśnienie tętnicze (2,3%), zakażenia (3,4%), osłabienie/zmęczenie (1,6%; 2,1%), biegunka (2,3%),

odwodnienie (1%), zapalenie jamy ustnej (1,1%), neutropenia (1,1%), białkomocz (1,5%) i zatorowość płucna (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych zgłaszane u pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI przedstawiono w Tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i kategorii częstości występowania wg MedDRA. Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 1 są zdefiniowane jako każde niepożądane zdarzenie kliniczne lub zaburzenie wyników badań laboratoryjnych, które różniło się o $\geq 2\%$ (odchylenia wszystkich stopni ciężkości) u pacjentów leczonych afliberceptem w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo w badaniu MCRC. Włączając tych pacjentów, których wyniki nie przekroczyły tego progu, ale były zgodne z klasą anti-VEGF i były obserwowane w badaniu z afliberceptem. Natężenie działań niepożądanych przedstawiono w stopniach według klasyfikacji NCI CTC wersja 3.0 (stopień $\geq 3 = G \geq 3$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstości występowania oparto na wszystkich stopniach ciężkości i zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 – Reakcje niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI z badania MCRC

Klasyfikacja układów i narządów Kategoria częstości występowania	Działanie niepożądane	
	Wszystkie stopnie	Stopnie ≥ 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenie (1)	Zakażenie (1)
Często	Zakażenie neutropeniczne/posocznica neutropeniczna (1) Zakażenie układu moczowego Zakażenie nosogardzieli	Zakażenie neutropeniczne/posocznica neutropeniczna (1)
Niezbyt często		Zakażenie układu moczowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Leukopenia (2) Neutropenia (1), (2) Małopłytkowość (2)	Leukopenia (2) Neutropenia (2)
Często	Gorączka neutropeniczna	Gorączka neutropeniczna Małopłytkowość (2)
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	Reakcje nadwrażliwości (1)	
Niezbyt często		Reakcje nadwrażliwości (1)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	
	Wszystkie stopnie	Stopnie ≥ 3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia Zmniejszenie masy ciała	
Często	Odwodnienie (1)	Odwodnienie (1) Zmniejszenie łaknienia Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia serca		
Niezbyt często	Niewydolność serca	
Rzadko	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Ból głowy	
Często		Ból głowy
Niezbyt często	PRES (1), (4)	PRES (1), (4)
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze (1) Krwotok (1)	Nadciśnienie tętnicze
Często	Zakrzep i zator tętniczy (1) Zakrzep i zator żylny (1)	Zakrzep i zator tętniczy (1) Zakrzep i zator żylny (1) Krwotok (1)
Nieznaną	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Duszność Krwawienie z nosa Zaburzenia głosu	
Często	Ból jamy ustnej i gardła Wyciek płynu z nosa	
Niezbyt często		Duszność Krwawienie z nosa Zaburzenia głosu Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Biegunka (1) Zapalenie jamy ustnej Ból brzucha Ból w nadbrzuszu	Biegunka (1) Zapalenie jamy ustnej
Często	Krwawienie z odbytu Przetoka (1) Aftowe zapalenie jamy ustnej Guzki krwawnicze Ból odbytu Ból zęba	Ból brzucha Ból w nadbrzuszu

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	
	Wszystkie stopnie	Stopnie ≥ 3
Kategoria częstości występowania		
Niezbyt często	Perforacja przewodu pokarmowego (1)	Perforacja przewodu pokarmowego (1) Krwawienie z odbytu Przetoka (1) Aftowe zapalenie jamy ustnej Ból odbytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Bardzo często	Zwiększona aktywność AspAT (2) Zwiększona aktywność AlAT (2)	
Często		Zwiększona aktywność AspAT (2) Zwiększona aktywność AlAT (2)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	
Często	Nadmierna pigmentacja skóry	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Niezbyt często	Zaburzenia gojenia ran (1)	Zaburzenia gojenia ran (1)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Niezbyt często	Martwica kości szczęki (ONJ)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Bardzo często	Białkomocz (1), (3) Zwiększenie stężenie kreatyniny w surowicy	
Często		Białkomocz (1), (3)
Niezbyt często	Zespół nerczycowy (1) Mikroangiopatia zakrzepowa (1)	Zespół nerczycowy (1) Mikroangiopatia zakrzepowa (1)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Stany osłabienia	Stany osłabienia
<p>Uwaga: Działania niepożądane zgłaszane są zgodnie z MedDRA w wersji MedDRA13.1 i według nasilenia zgodnie z NCI CTC w wersji 3.0.</p> <p>(1) Patrz "Opis wybranych działań niepożądanych" w tym punkcie.</p> <p>(2) Na podstawie wyników badań laboratoryjnych (odsetki dotyczą pacjentów z badaniami laboratoryjnymi).</p> <p>(3) Kompilacja danych klinicznych i laboratoryjnych.</p> <p>(4) Niestwierdzone w badaniu MCRC; jednak PRES był zgłaszany u pacjentów leczonych afliberceptem w innych badaniach klinicznych, w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią inną niż FOLFIRI.</p>		

W głównym badaniu rejestracyjnym prowadzonym u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami niedokrwistość, nudności, wymioty, zaparcia, łysienie, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy występowały u $\geq 20\%$ pacjentów. Były one porównywalne w obu grupach, a różnica między grupami nie przekraczała $\geq 2\%$ częstości występowania dla schematu ZALTRAP/FOLFIRI.

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwotoki

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZALTRAP występuje zwiększone ryzyko krwawień, w tym krwotoków ciężkich i czasami śmiertelnych. W głównym badaniu rejestracyjnym prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, zgłaszano częstość krwawień/krwotoków (wszystkich stopni ciężkości) wynoszącą 37,8% u pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do 19,0% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Najczęściej zgłaszaną postacią krwawienia było niewielkie (stopień 1-2) krwawienie z nosa występujące u 27,7% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI. Krwawienia stopnia 3.-4., w tym krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz i krwawienia po zabiegach zgłaszano u 2,9% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do 1,7% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. W innych badaniach obserwowano ciężkie krwawienia wewnątrzczaszkowe i krwawienia płucne/krwioplucie, w tym zdarzenia ze skutkiem śmiertelnym u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZALTRAP (patrz punkt 4.4).

Perforacja przewodu pokarmowego

U pacjentów leczonych produktem leczniczym ZALTRAP obserwowano perforację przewodu pokarmowego, włącznie z przypadkami śmiertelnymi. W głównym badaniu rejestracyjnym prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, zgłaszano krwawienia z przewodu pokarmowego (wszystkie stopnie ciężkości) u 3 z 611 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do 3 z 605 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Perforacja przewodu pokarmowego stopnia 3.-4. wystąpiła u 3 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI i u 2 pacjentów (0,3%) leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. W trzech badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną z placebo (populacje z rakiem jelita grubego, trzustki i płuca), częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego (wszystkie stopnie ciężkości) wynosiła 0,8% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZALTRAP oraz 0,3% pacjentów otrzymujących placebo. Perforacja przewodu pokarmowego stopnia 3.-4. wystąpiła u 0,8% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZALTRAP i u 0,2% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Powstawanie przetoki

U pacjentów leczonych produktem leczniczym ZALTRAP obserwowano tworzenie się przetok w obrębie przewodu pokarmowego i poza nim. W głównym badaniu rejestracyjnym prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, zgłaszano występowanie przetok (odbytu, jelitowo-pęcherzowych, jelitowo-skórnych, jelitowo-pochwowych, jelitowych) u 9 z 611 pacjentów (1,5%) leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do 3 z 605 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Tworzenie przetok stopnia 3. zaobserwowano u 2 pacjentów leczonych produktem leczniczym ZALTRAP (0,3%) i u jednego pacjenta otrzymującego placebo (0,2%). W trzech badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną z placebo (populacje z rakiem jelita grubego, trzustki i płuca), częstość występowania przetoki (wszystkie stopnie ciężkości) wynosiła 1,1% u pacjentów leczonych produktem ZALTRAP oraz 0,2% u pacjentów otrzymujących placebo. Przetoka o stopniu ciężkości 3-4 występowała u 0,2% pacjentów leczonych produktem ZALTRAP oraz u 0,1% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Nadciśnienie tętnicze

W głównym badaniu rejestracyjnym prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, nadciśnienie tętnicze (wszystkie stopnie ciężkości) obserwowano u 41,2% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI i u 10,7% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. U pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego stopnia 3.-4. (w tym nadciśnienie i jeden przypadek nadciśnienia samoistnego). Nadciśnienie stopnia 3. (wymagające korekty dotychczasowego leczenia przeciwnadciśnieniowego lub leczenia więcej niż jednym lekiem) zgłaszano u 1,5% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI oraz u 19,1% pacjentów leczonych według

schematu ZALTRAP/FOLFIRI. Nadciśnienie stopnia 4. (przełom nadciśnieniowy) obserwowano u jednego pacjenta (0,2%) leczonego według schematu ZALTRAP/FOLFIRI. Spośród pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI, u których doszło do rozwoju nadciśnienia stopnia 3.-4., u 54% zaobserwowano wystąpienie nadciśnienia w okresie pierwszych dwóch cykli leczenia (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia zakrzepowe i zatorowe

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W głównym badaniu rejestracyjnym prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym przemijające napady niedokrwienne, udary mózgu, dusznica bolesna, zakrzep wewnątrzsercowy, zawał mięśnia sercowego, zator tętniczy i niedokrwienne zapalenie jelita) obserwowano u 2,6% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI i u 1,5% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Zdarzenia stopnia 3.-4. zaobserwowano u 11 pacjentów (1,8%) leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI i u 3 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. W trzech badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną z placebo (populacje z rakiem jelita grubego, trzustki i płuca), częstość występowania tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (wszystkie stopnie ciężkości) wynosiła 2,3% u pacjentów leczonych produktem ZALTRAP oraz 1,7% u pacjentów otrzymujących placebo. Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe o stopniu ciężkości 3.-4. występowały u 1,7% pacjentów leczonych produktem ZALTRAP oraz u 1,0% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane jako żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) obejmują zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną. W głównym badaniu rejestracyjnym prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, obserwowano żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wszystkich stopni ciężkości u 9,3% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do 7,3% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe stopnia 3.-4. wystąpiły u 7,9% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI i u 6,3% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Zatorowość płucna wystąpiła u 4,6% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI i u 3,5% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. W trzech badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną z placebo (populacje z rakiem jelita grubego, trzustki i płuca), częstość występowania żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (wszystkie stopnie ciężkości) wynosiła 7,1% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZALTRAP oraz 7,1% pacjentów otrzymujących placebo.

Białkomocz

W głównym badaniu rejestracyjnym prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, białkomocz (zbiorczo w danych klinicznych i laboratoryjnych) obserwowano u 62,2% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do 40,7% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Białkomocz stopnia 3.-4. obserwowano u 7,9% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do 1,2% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Zespół nerczycowy wystąpił u 2 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI, nie zaobserwowano go u pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. U jednego pacjenta leczonego według schematu ZALTRAP/FOLFIRI z białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym, rozpoznano mikroangiopatię zakrzepową (TMA). W trzech badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną z placebo (populacje z rakiem jelita grubego, trzustki i płuca), częstość występowania zespołu nerczycowego wynosiła 0,5% u pacjentów leczonych produktem ZALTRAP oraz u 0,1% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Neutropenia i powikłania neutropeniczne

W głównym badaniu rejestracyjnym prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, neutropenię (wszystkie stopnie ciężkości) zaobserwowano u 67,8% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI i u 56,3% pacjentów otrzymujących schemat

placebo/FOLFIRI. Neutropenię stopnia 3.-4. obserwowano u 36,7% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do 29,5% pacjentów otrzymujących schemat placebo/FOLFIRI. Najczęściej obserwowanym powikłaniem neutropenicznym stopnia 3.-4. było wystąpienie gorączki neutropenicznej u 4,3% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do 1,7% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Zakażenia neutropeniczne/posocznice neutropeniczną stopnia 3.-4. zaobserwowano u 1,5% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI i u 1,2% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI (patrz punkt 4.4).

Zakażenia

Zakażenia występowały z większą częstością u pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI (46,2%, wszystkie stopnie ciężkości; 12,3%, stopień 3-4) niż u pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI (32,7%, wszystkie stopnie ciężkości; 6,9%, stopień 3-4), w tym zakażenie układu moczowego, zakażenia nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, zakażenia związane z cewnikami oraz zakażenia zębów.

Biegunka i odwodnienie

W głównym badaniu rejestracyjnym prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, biegunkę (wszystkie stopnie ciężkości) zaobserwowano u 69,2% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI i u 56,5% pacjentów otrzymujących schemat placebo/FOLFIRI. Odwodnienie (wszystkie stopnie ciężkości) obserwowano u 9,0% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI oraz u 3,0% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Biegunkę stopnia 3.-4. obserwowano u 19,3% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI i u 7,8% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Odwodnienie stopnia 3.-4. obserwowano u 4,3% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do 1,3% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości

W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, obserwowano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u 0,3% pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do 0,5% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia gojenia ran

Leczenie produktem leczniczym ZALTRAP może wiązać się z występowaniem zaburzeń gojenia ran (rozejście brzegów rany, nieszczelność zespoleń jelitowych). W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, obserwowano zaburzenia gojenia ran u 3 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do 5 pacjentów (0,8%) leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Zaburzenia gojenia ran stopnia 3. obserwowano u 2 pacjentów (0,3%) leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI oraz u żadnego z pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. W trzech badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną z placebo (populacje z rakiem jelita grubego, trzustki i płuca), częstość występowania zaburzeń gojenia ran (wszystkie stopnie ciężkości) wynosiła 0,5% u pacjentów leczonych produktem ZALTRAP oraz 0,4% u pacjentów otrzymujących placebo. Zaburzenia gojenia ran o stopniu ciężkości 3-4 występowały u 0,2% pacjentów leczonych produktem ZALTRAP oraz u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

Zespołu PRES nie obserwowano w głównym badaniu III fazy prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. W innych badaniach obserwowano występowanie zespołu PRES u pacjentów leczonych produktem leczniczym ZALTRAP (0,5%) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w chemioterapii (patrz punkt 4.4).

Inne działania niepożądane i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych obserwowane z częstością $\geq 5\%$ (wszystkie stopnie częstości) u pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do leczonych według schematu placebo/FOLFIRI

Następujące działania niepożądane i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych obserwowano z częstością $\geq 5\%$ (wszystkie stopnie częstości) u pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do leczonych według schematu placebo/FOLFIRI (w kolejności malejącej częstości występowania): leukopenia (78,3% w porównaniu do 72,4% wszystkie stopnie ciężkości; 15,6% w porównaniu do 12,2% stopnia 3.-4.), zwiększenie aktywności AspAT w surowicy (57,5% w porównaniu do 50,2% wszystkie stopnie ciężkości; 3,1% w porównaniu do 1,7% stopnia 3.-4.), zapalenie jamy ustnej (50,1% w porównaniu do 32,9% wszystkie stopnie ciężkości; 12,8% w porównaniu do 4,6% stopnia 3.-4.), zmęczenie (47,8% w porównaniu do 39,0% wszystkie stopnie ciężkości; 12,6% w porównaniu do 7,8% stopnia 3.-4.), małopłytkowość (47,4% w porównaniu do 33,8% wszystkie stopnie ciężkości; 3,3% w porównaniu do 1,7% stopnia 3.-4.), zwiększenie aktywności AlAT w surowicy (47,3% w porównaniu do 37,1% wszystkie stopnie ciężkości; 2,7% w porównaniu do 2,2% stopnia 3.-4.), zmniejszenie łaknienia (31,9% w porównaniu do 23,8% wszystkie stopnie ciężkości; 3,4% w porównaniu do 1,8% stopnia 3.-4.), zmniejszenie masy ciała (31,9% w porównaniu do 14,4% wszystkie stopnie ciężkości; 2,6% w porównaniu do 0,8% stopnie 3.-4.), zaburzenia głosu (25,4% w porównaniu do 3,3% wszystkie stopnie ciężkości; 0,5% w porównaniu do żadnego stopnia 3.-4.), ból głowy (22,3% w porównaniu do 8,8% wszystkie stopnie ciężkości; 1,6% w porównaniu do 0,3% stopnia 3.-4.), utrata siły (18,3% w porównaniu do 13,2% wszystkie stopnie ciężkości; 5,1% w porównaniu do 3,0% stopnia 3.-4.), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (11,0% w porównaniu do 4,3% wszystkie stopnie ciężkości; 2,8% w porównaniu do 0,5% stopnia 3.-4.), oraz nadmierna pigmentacja skóry (8,2% w porównaniu do 2,8% wszystkie stopnie ciężkości; 0 w porównaniu do 0 stopnia 3.-4.),

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 611 pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, 172 pacjentów (28,2%) było w wieku od 65 do 75 lat, a 33 pacjentów (5,4%) w wieku ≥ 75 lat. U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) występuje większe prawdopodobieństwo reakcji niepożądanych na lek. Częstość występowania biegunki, zawrotów głowy, osłabienie, utraty masy ciała i odwodnienia była większa o $\geq 5\%$ u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Pacjentów w podeszłym wieku należy uważnie monitorować w celu wykrycia wystąpienia biegunki i potencjalnego odwodnienia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Spośród pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZALTRAP, reakcje niepożądane u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek w chwili rozpoczęcia badania w trzech badaniach fazy III z grupą kontrolną z placebo (N=352) były porównywalne z reakcjami obserwowanymi u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (N=642). Produktem leczniczym ZALTRAP leczono niewielką liczbę pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek w chwili rozpoczęcia badania (N=49). U pacjentów tych działania niepożądane inne niż związane z nerkami były ogólnie porównywalne dla grup pacjentów z zaburzoną czynnością nerek oraz pacjentów z prawidłową czynnością nerek poza zwiększoną o $>10\%$ częstością odwodnienia (wszystkie stopnie ciężkości) (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich stosowanych leczniczo białek, dla produktu leczniczego ZALTRAP występuje potencjalna możliwość wystąpienia immunogenności.

Ogólnie we wszystkich badaniach klinicznych zaobserwowano podobną częstość odpowiedzi typu niskiego miana przeciwciał przeciwlekowych (ang. anti-drug antibody, ADA) (po początkowym

okresie badania) w teście ADA obserwowano zarówno u pacjentów otrzymujących placebo jak i otrzymujących produkt leczniczy ZALTRAP (odpowiednio 3,3% i 3,8%). U żadnego z pacjentów nie wykryto wysokiego miana przeciwciał przeciw afliberceptowi. U siedemnaścioro (17) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZALTRAP (1,6%) i dwojga (2) pacjentów otrzymujących placebo (0,2%) wystąpił także wynik dodatni w badaniu neutralizacji przeciwciał. W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, zaobserwowano dodatnie odpowiedzi w teście ADA przy wyższych stężeniach u pacjentów otrzymujących schemat placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4%)] niż u pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5%)]. Dodatkowo wyniki w teście neutralizacji przeciwciał w głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami były także wyższe u pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38%)] niż u pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19%)]. Nie zaobserwowano wpływu na profil farmakokinetyczny afliberceptu u pacjentów, u których wystąpiły dodatkowo wyniki w badaniach immunogenności.

Biorąc pod uwagę podobne wyniki testów ADA u pacjentów otrzymujących placebo lub ZALTRAP, częstość występowania immunogenności podczas stosowania produktu leczniczego ZALTRAP oceniana na podstawie tych testów prawdopodobnie jest przeszacowana.

Dane o immunogenności są silnie zależne od czułości i swoistości testu. Poza tym na obserwowaną częstość występowania dodatnich wyników przeciwciał w teście może mieć wpływ szereg czynników takich jak obchodzenie się z próbkami, czas pobrania próbek, przyjmowane równolegle leki i choroby towarzyszące. Z tych powodów porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu ZALTRAP z częstością występowania przeciwciał przeciw innym lekom może być mylące.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania afliberceptu podawanego w dawkach przekraczających 7 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 9 mg/kg mc. co 3 tygodnie. Najczęściej obserwowane objawy niepożądane podczas stosowania produktu w tych dawkach były podobne do objawów obserwowanych podczas stosowania dawek terapeutycznych.

Nie ma swoistej odtrutki po przedawkowaniu produktu leczniczego ZALTRAP. W przypadkach przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, szczególnie w aspekcie monitorowania i leczenia nadciśnienia tętniczego i białkomoczu. Pacjenta należy poddać ścisłej obserwacji lekarskiej w celu monitorowania wszelkich objawów niepożądanych (patrz punkt 4.8).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX44

Mechanizm działania

Naczyniowo-śródbłonkowe czynniki wzrostu A i B (VEGF-A, VEGF-B), oraz łożyskowy czynnik (PlGF) należą do rodziny VEGF czynników naczyniotwórczych, mogących działać jako silne czynniki mitogenne, chemotaktyczne, oraz wpływające na przepuszczalność naczyń krwionośnych na poziomie

komórek śródbłonka. VEGF-A działa przez dwie receptorowe kinazy tyrozynowe VEGFR-1 i VEGFR-2, obecne na powierzchni komórek śródbłonka. PlGF i VEGF-B wiążą się tylko z VEGFR-1, który obecny jest też na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może skutkować patologicznym namnażaniem nowych naczyń i nadmierną przepuszczalnością naczyń krwionośnych. PlGF związany jest także z patologicznym namnażaniem nowych naczyń krwionośnych i rekrutacją komórek zapalnych przez nowotwór.

Aflibercept, znany także jako VEGF TRAP w literaturze naukowej, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z części wiążących VEGF z zewnątrzkomórkowych domen ludzkiego receptora VEGF 1 i 2 powiązanego z fragmentem Fc ludzkiej IgG1. Aflibercept wytwarzany jest metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w liniach komórkowych K-1 z komórek jajnika chomika chińskiego. Aflibercept jest dimerem glikoproteinowym o masie cząsteczkowej części białkowej wynoszącej 97 kilodaltonów (kDa) i zawiera grupę glikozylową stanowiącą dodatkowo 15% całkowitej masy cząsteczkowej, co daje całkowitą masę cząsteczkową wynoszącą 115 kDa.

Aflibercept działa jako rozpuszczalny fałszywy receptor wiążący się z VEGF-A, przy czym cechuje się większym powinowactwem niż natywne receptory oraz związane ligandy PlGF i VEGF-B. Poprzez działanie jako pułapka ligandów, aflibercept zapobiega wiązaniu endogennych ligandów do ich pokrewnych receptorów i dzięki temu blokuje sygnalizację poprzez receptory.

Aflibercept blokuje aktywację receptorów VEGF i proliferację komórek śródbłonka, hamując wzrost nowych naczyń krwionośnych dostarczających guzowi tlen i składniki odżywcze.

Aflibercept wiąże się z ludzkim VEGF-A (stała dysocjacji w stanie równowagi K_D wynosi 0,5 pM dla VEGF-A₁₆₅ i 0,36 pM dla VEGF-A₁₂₁), ludzkim PlGF (K_D wynosi 39 pM dla PlGF-2) oraz ludzkim VEGF-B (K_D wynosi 1,92 pM) tworząc stabilne obojętne kompleksy bez wykrywalnej aktywności biologicznej.

Działanie farmakodynamiczne

Podawanie afliberceptu u myszy z wszczepionym guzem ksenogenicznym lub allogenicznym skutkowało zahamowaniem wzrostu różnych typów nowotworu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego ZALTRAP oceniano w badaniu prowadzonym metodą próby podwójnie zaślepionej z randomizacją i grupą kontrolną z placebo, prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy uprzednio przeszli leczenie na bazie oksaliplatyny, z lub bez uprzedniego leczenia bewacyzumabem. Randomizacji poddano całkowitą liczbę 1226 pacjentów (1:1) w dwóch grupach, otrzymujących ZALTRAP (N=612; 4 mg/kg mc. w infuzji dożylniej o czasie trwania 1 godziny w dniu 1) lub placebo (N=614), w połączeniu z 5-fluorouracylem i irynotekaniem [FOLFIRI: irynotekan w dawce 180 mg/m² pc. W infuzji dożylniej o czasie trwania 90 minut i równocześnie kwas folinowy (roztwór racemiczny) 400 mg/m² pc. w infuzji dożylniej o czasie trwania 2 godziny w dniu 1. przy użyciu wenflonu dożylnego typu Y, po czym podaje się 5-fluorouracyl (5-FU) w dawce 400 mg/m² pc. w bolusie dożylnym, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m² pc. w ciągłej infuzji dożylniej o czasie trwania 46 godzin]. Cykle leczenia w obu ramionach badania powtarzano co 2 tygodnie. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Głównym punktem końcowym była ogólna przeżywalność. Przydział do grup terapeutycznych poddano stratyfikacji wg stanu czynnościowego ECOG (0, 1 lub 2) oraz według uprzedniego leczenia bewacyzumabem (tak lub nie).

Między ramionami badania nie było większych różnic w zakresie danych demograficznych (wiek, rasa, stan czynnościowy wg ECOG i uprzednie leczenie bewacyzumabem). Z 1226 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu, średni wiek wynosił 61 lat; 58,6% pacjentów było płci męskiej; 97,8% miało początkową ocenę stanu czynnościowego wg ECOG wynoszącą 0 lub 1, a 2,2% miało początkową ocenę ECOG wynoszącą 2. Spośród 1226 pacjentów poddanych randomizacji,

odpowiednio 89,4% i 90,2% pacjentów leczonych produktami leczniczymi podawanymi w schemacie placebo/FOLFIRI i ZALTRAP/FOLFIRI otrzymywało poprzednio chemioterapię złożoną na bazie oksaliplatyny przy współistnieniu przerzutów i (lub) zaawansowania choroby. Około 10% pacjentów (odpowiednio 10,4% i 9,8% pacjentów leczonych produktami leczniczymi podawanymi w schemacie placebo/FOLFIRI i ZALTRAP/FOLFIRI) otrzymywało uprzednio chemioterapię adjuwantową na bazie oksaliplatyny i doszło u nich do progresji choroby w czasie trwania chemioterapii adjuwantowej lub do 6 miesięcy od jej ukończenia. Schematy oparte o oksaliplatynę podawano w kombinacji z bewacyzumabem u 373 pacjentów (30,4%).

Ogólne wyniki skuteczności dla schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do schematu placebo/FOLFIRI przedstawiono na Rysunku 1 i w Tabeli 2.

Rysunek 1 – Przeżycie całkowite (miesiące) – krzywe Kaplana-Meiera wg grup leczniczych – populacja ITT

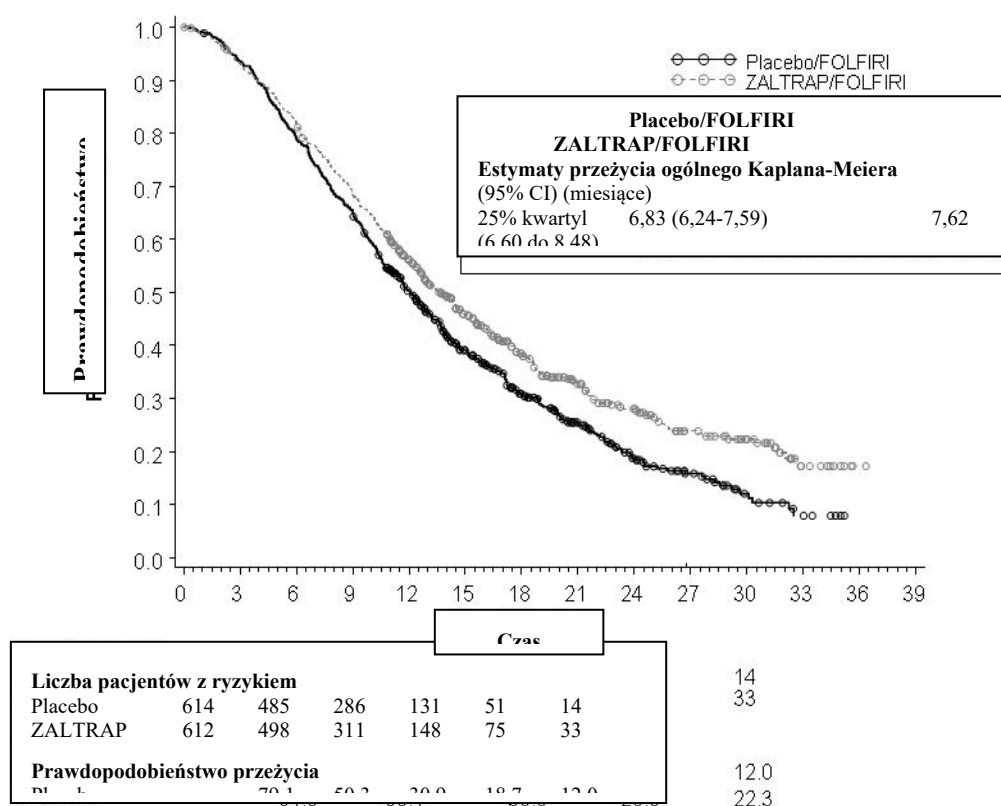


Tabela 2 - Główne punkty końcowe skuteczności^a – populacja ITT

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Przeżycie całkowite (ang. Overall survival, OS)		
Liczba zgonów, n (%)	460 (74,9%)	403 (65,8%)
Mediana przeżycia całkowitego (95% CI) (miesiące)	12,06 (11,07 do 13,08)	13,50 (12,52 do 14,95)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)	0,817 (0,714 do 0,935)	
Stratyfikowana wartość p w teście log-rank	0,0032	

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>ang. Progression-free survival, PFS</i>) ^b		
Liczba zdarzeń, n (%)	454 (73,9%)	393 (64,2%)
Mediana PFS (95% CI) (miesiące)	4,67 (4,21 do 5,36)	6,90 (6,51 do 7,20)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)	0,758 (0,661 do 0,869)	
Stratyfikowana wartość p w teście log-rank	0,00007	
Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>) (CR+PR) (95% CI) (%) ^c		
	11,1 (8,5 do 13,8)	19,8 (16,4 do 23,2)
Stratyfikowana wartość p w teście Cochran-Mantel-Haenszela		
Wartość p	0,0001	

^a Stratyfikacja wg stanu czynnościowego ECOG (0, 1 lub 2) i uprzedniego leczenia bewacyzumabem (tak lub nie).

^b PFS (na podstawie oceny guza wg IRC): próg istotności ustalono na poziomie 0,0001.

^c Ogólny odsetek odpowiedzi wg IRC.

Przeprowadzono analizę OS oraz PFS wg czynników stratyfikacji. Zaobserwowano liczbowo niższy efekt OS dla schematu ZALTRAP/FOLFIRI w przypadku pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali bewacyzumab w porównaniu do pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymywali bewacyzumabu, bez objawów różnorodności w efekcie leczenia testem nieznaczących interakcji (*ang. non significant interaction test*). Wyniki dotyczące zastosowania uprzednio bewacyzumabu zebrano w Tabeli 3.

Tabela 3 - OS oraz PFS w przypadku zastosowania wcześniej bewacyzumabu^a – populacja ITT

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
OS		
Pacjenci otrzymujący uprzednio bewacyzumab (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Mediana OS (95% CI) (miesiące)	11,7 (9,96 do 13,77)	12,5 (10,78 do 15,47)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,862 (0,676 do 1,100)	
Pacjenci nieotrzymujący uprzednio bewacyzumabu (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Mediana OS (95% CI) (miesiące)	12,4 (11,17 do 13,54)	13,9 (12,72 do 15,64)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,788 (0,671 do 0,925)	
PFS		
Pacjenci otrzymujący uprzednio bewacyzumab (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Mediana PFS (95% CI) (miesiące)	3,9 (3,02 do 4,30)	6,7 (5,75 do 8,21)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,661 (0,512 do 0,852)	
Pacjenci nieotrzymujący uprzednio bewacyzumabu (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Mediana PFS (95% CI) (miesiące)	5,4 (4,53 do 5,68)	6,9 (6,37 do 7,20)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,797 (0,679 do 0,936)	

^a Jak określono w IVRS

Przeprowadzono analizę OS oraz PFS dla stanu czynnościowego ECOG. Współczynnik ryzyka (95% CI) dla całkowitego przeżycia wynosił 0,77 (0,64 do 0,93) dla stanu czynnościowego ECOG wynoszącego 0 i 0,87 (0,71 do 1,06) dla stanu czynnościowego ECOG wynoszącego 1.

Współczynnik ryzyka (95% CI) przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił 0,76 (0,63 do 0,91) dla stanu czynnościowego ECOG wynoszącego 0 oraz 0,75 (0,61 do 0,92) dla stanu czynnościowego ECOG wynoszącego 1.

Analiza post-hoc z wyłączeniem pacjentów, u których doszło do progresji choroby w czasie trwania terapii adjuwantowej lub w przeciągu 6 miesięcy od jej zakończenia dla pacjentów z lub bez uprzedniego leczenia bewacyzumabem przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4 – Analiza post-hoc z wykluczeniem pacjentów otrzymujących leczenie adjuwantowe^{a, b}

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Pacjenci otrzymujący uprzednio bewacyzumab z wyłączeniem leczenia wyłącznie adjuwantowego (n (%))	179 (32,5%)	177 (32,1%)
Mediana OS (95% CI) (miesiące)	11,7 (9,66 do 13,27)	13,8 (11,01 do 15,87)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,812 (0,634 do 1,042)	
Mediana PFS (95% CI) (miesiące)	3,9 (3,02 do 4,30)	6,7 (5,72 do 8,21)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,645 (0,498 do 0,835)	
Pacjenci nieotrzymujący uprzednio bewacyzumabu z wyłączeniem leczenia tylko adjuwantowego (n (%))	371 (67,5%)	375 (67,9%)
Mediana OS (95% CI) (miesiące)	12,4 (11,17 do 13,54)	13,7 (12,71 do 16,03)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,766 (0,645 do 0,908)	
Mediana PFS (95% CI) (miesiące)	5,3 (4,50 do 5,55)	6,9 (6,24 do 7,20)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,777 (0,655 do 0,921)	

^a Jak określono w IVRS.

^b OS w populacji ITT z wyłączeniem pacjentów, u których zaobserwowano progresję w ciągu 6 miesięcy od zastosowania terapii adjuwantowej wykazało współczynnik ryzyka HR (95% CI) wynoszący 0,78 (0,68 do 0,90) [mediana OS (95% CI) z placebo/FOLFIRI 11,9 miesiące (10,88 do 13,01) oraz z ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 miesiące (12,68 do 15,44)].

Analiza innych podgrup w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby wg wieku (<65; ≥65), płci, obecności izolowanych przerzutów do wątroby, wcześniejszego nadciśnienia tętniczego oraz liczby chorych narządów wykazała działanie leczenia korzystne dla schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do schematu placebo/FOLFIRI.

Analiza podgrup ogólnego przeżycia wykazała korzystne działanie zgodne z populacją ogólną u pacjentów w wieku <65 lat oraz ≥65 lat, otrzymujących schemat ZALTRAP/FOLFIRI.

Eksploracyjne analizy biomarkerów zostały przeprowadzone w badaniu VELOUR w tym analizy statusu mutacji genów RAS u 482 z 1226 pacjentów (n=240 otrzymujących aflibercept; 242 placebo). U pacjentów z guzami bez mutacji w genach RAS (typu dzikiego) współczynnik ryzyka HR (95% CI) dla całkowitego przeżycia wyniósł 0,7 (0,5-1,0) z medianą OS 16,0 miesiące dla pacjentów otrzymujących aflibercept i 11,7 miesiące dla pacjentów otrzymujących placebo. Odpowiednie dane dla pacjentów z guzami z mutacją genów RAS pokazały współczynnik ryzyka HR dla całkowitego przeżycia na poziomie 0,9 (0,7-1,2) z medianą odpowiednio 12,6 i 11,2 miesiące dla afliberceptu i placebo. Dane te są wstępne, a test statystycznych interakcji był nieznaczący (brak objawów różnorodności w efekcie leczenia między podgrupami genów RAS typu dzikiego i z mutacją).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ZALTRAP we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w rozpoznaniu gruczolakoraka jelita grubego i odbytnicy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne opisane poniżej opracowano głównie na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacyjnych zebranych w grupie 1507 pacjentów z różnego typu zaawansowanymi nowotworami złośliwymi.

Wchłanianie

W wykorzystujących guzy modelach badań nieklinicznych, czynne biologicznie dawki afliberceptu korelowały z dawkami wymaganymi do wywołania stężeń wolnego afliberceptu w krwi krążącej przewyższającymi stężenia afliberceptu związanego z VEGF. Stężenia afliberceptu związanego z VEGF w krwi krążącej wzrastają wraz z dawką afliberceptu do chwili związania większości dostępnego VEGF. Dalsze zwiększanie dawki afliberceptu skutkowało zależnym od dawki zwiększeniem stężenia krążącego wolnego afliberceptu, lecz tylko nieznacznie zwiększało stężenie afliberceptu związanego z VEGF.

U pacjentów ZALTRAP podaje się w dawce dożylniej 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie, przy czym istnieje nadmiar krążącego wolnego afliberceptu w porównaniu do afliberceptu związanego z VEGF.

Podczas zachowania zalecanego dawkowania 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie, stężenie wolnego afliberceptu zbliżone było do stężenia w stanie równowagi podczas drugiego cyklu leczenia, zasadniczo przy braku kumulacji (wskaźnik kumulacji wynosi 1,2 w stanie równowagi w porównaniu do pierwszego podania).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wolnego afliberceptu w stanie równowagi wynosi około 8 litrów.

Metabolizm

Nie przeprowadzono dotychczas badań metabolizmu afliberceptu, gdyż substancja ta jest białkiem. Uważa się, że aflibercept ulega rozkładowi do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów.

Eliminacja

Wolny aflibercept wydalany jest głównie na drodze wiązania z endogennym VEGF z wytworzeniem stabilnego nieczynnego kompleksu. Podobnie jak w przypadku innych dużych białek, zarówno wolny jak i związany aflibercept wydalone są wolniej w wyniku innych mechanizmów biologicznych takich jak katabolizm proteolityczny.

W dawkach większych niż 2 mg/kg mc., klirens wolnego afliberceptu wynosi około 1,0 L/dobę podczas końcowego okresu półtrwania wynoszącego 6 dni.

Białka o dużej masie cząsteczkowej nie są wydalone przez nerki, stąd też uważa się, że wydalanie nerkowe afliberceptu jest minimalne.

Liniowość lub nieliniowość

Zgodnie z grupą docelową, wolny aflibercept wykazuje szybszy (nieliniowy) klirens po podaniu w dawkach poniżej 2 mg/kg mc., co prawdopodobnie wiąże się z wysokim powinowactwem wiązania afliberceptu z endogennym VEGF. Klirens liniowy obserwowany w zakresie dawek 2 do 9 mg/kg mc. prawdopodobnie wynika z niewysycalnych mechanizmów biologicznych eliminacji, takich jak katabolizm białek.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano oddziaływania wieku na farmakokinetykę wolnego afliberceptu.

Rasa

Nie obserwowano wpływu rasy w analizie populacyjnej.

Płeć

Płeć stanowiła najistotniejszą zmienną w analizie klirensu wolnego afliberceptu i objętości dystrybucji, przy czym klirens jest o 15,5% wyższy, zaś objętość dystrybucji o 20,6% większa u mężczyzn niż u kobiet. Różnice te nie wpływają na ekspozycję na lek związaną z dawkowaniem opartym na masie ciała i nie są wymagane modyfikacje dawkowania z uwagi na płeć.

Masa ciała

Masa ciała wpływa na klirens wolnego afliberceptu i objętość dystrybucji ze wzrostem o 29% ekspozycji na aflibercept u pacjentów o masie ciała równej lub przekraczającej 100 kg.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono dotąd badań nad produktem leczniczym ZALTRAP u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W populacyjnej analizie farmakokinetyki przeprowadzonej na danych uzyskanych w grupie 1507 pacjentów z różnego typu zaawansowanymi nowotworami otrzymującymi produkt leczniczy ZALTRAP, otrzymującymi lub nieotrzymującymi równocześnie chemioterapii, 63 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $>1,0 \times - 1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) oraz 5 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $>1,5 \times - 3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) otrzymywało produkt leczniczy ZALTRAP. U tych pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaobserwowano wpływu na klirens afliberceptu. Nie ma dostępnych danych uzyskanych w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $>3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono dotąd badań nad produktem leczniczym ZALTRAP u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Przeprowadzono analizę populacyjną farmakokinetyki na danych uzyskanych w grupie 1507 pacjentów z różnego typu zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, otrzymującymi produkt leczniczy ZALTRAP wraz z chemoterapią lub bez niej. W populacji tej przebadano 549 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} od 50 do 80 ml/min), 96 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} od 30 do 50 ml/min) i 5 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} <30$ ml/min). W populacji tej analiza farmakokinetyczna wykazała brak znamienych klinicznie różnic w zakresie klirensu lub ekspozycji układowej (AUC) wolnego afliberceptu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek po dawce 4 mg/kg mc. produktu leczniczego ZALTRAP w porównaniu do badanej populacji ogólnej. Nie można wyciągnąć wniosków dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z uwagi na ograniczoną liczbę dostępnych danych. W niewielkiej grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ekspozycja na lek była podobna jak w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia i farmakologia u zwierząt

Podawanie dożylnie afliberceptu co tydzień/co dwa tygodnie u małych cynomolgus przez okres do 6 miesięcy skutkowało zmianami kostnymi (działania na płytkę wzrostową oraz szkielet osiowy i kończyn), zmianami w obrębie jamy nosowej, nerek, jajników i nadnerczy. Większość obserwacji związanych z afliberceptem zanotowano podczas stosowania najmniejszej z testowanych dawek odpowiadającej ekspozycji osoczowej zbliżonej do ekspozycji u pacjentów przyjmujących dawki terapeutyczne. Większość działań wywołanych przez aflibercept było odwracalnych po 5-miesięcznym okresie odstawienia produktu leczniczego za wyjątkiem działań na szkielet i jamę nosową. Większość obserwowanych działań uważa się za związane z aktywnością farmakologiczną afliberceptu.

Podawanie afliberceptu skutkowało opóźnieniem gojenia ran u królików. W modelach z wycięciem skóry pełnej grubości jak i z nacięciem skóry, podawanie afliberceptu skutkowało zmniejszeniem reakcji o typie zwłóknienia, nowotworzenia naczyń, przerostem nabłonka/naskórkowaniem oraz

zmniejszeniem wytrzymałości na rozciąganie. Aflibercept zwiększał ciśnienie krwi u gryzoni z prawidłowym ciśnieniem krwi.

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono dotychczas badań oceniających rakotwórczość i mutagenność afliberceptu.

Zaburzenia płodności

Nie przeprowadzono dotychczas swoistych badań afliberceptu na zwierzętach, mających na celu ocenę jego wpływu na płodność.

Wyniki badań toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek sugerują jednak potencjalne działanie afliberceptu, upośledzające czynności rozrodcze i płodność. U dojrzałych płciowo żeńskich osobników gatunku małp cynomolgus, obserwowano zahamowanie czynności jajników i rozwoju pęcherzyków jajnikowych. U zwierząt tych obserwowano także utratę prawidłowego cyklu miesięczkowego. U dojrzałych płciowo osobników małp gatunku cynomolgus płci męskiej obserwowano zmniejszenie ruchomości plemników oraz zwiększenie nieprawidłowości kształtu plemników. Nie zanotowano progu ekspozycji u pacjentów w odniesieniu do tych działań. Działania te były w pełni odwracalne w ciągu 8-18 tygodni od ostatniej iniekcji.

Toksykologia rozrodczości i rozwojowa

Wykazano działania embriotoksyczne i teratogenne afliberceptu po podaniu dożylnym u ciężarnych królic co 3 dni w okresie organogenezy (dni ciąży 6 do 18) w dawkach około 1 do 15 razy przekraczających dawki stosowane u ludzi tj. 4 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Obserwowane działania to między innymi zmniejszenie masy ciała matki, zwiększona liczba resorpcji płodu oraz zwiększona częstość malformacji zewnętrznych, trzewnych i szkieletowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu chlorek
Sodu cytrynian dwuwodny
Kwasy cytrynowy jednowodny
Polisorbat 20
Sodu wodorofosforan siedmiowodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie przeprowadzono badań zgodności, leku nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza produktami wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka

3 lata

Po rozcieńczeniu w worku do infuzji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie stosowania przez okres 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C i przez okres 8 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, sporządzony roztwór do infuzji należy użyć natychmiast.

Jeżeli nie użyje się roztworu natychmiast, czas przechowywania i warunki przed użyciem roztworu pozostają w zakresie odpowiedzialności użytkownika i nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, pod warunkiem, że rozcieńczenie koncentratu przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Aby uzyskać informacje o warunkach przechowywania po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- 4 ml koncentratu w przejrzystej fiolce 5 ml ze szkła borokrzemowego (typ I) zamkniętej korkiem otoczonym kołnierzem ze zdejmowaną nasadką typu flip-off i włożonym powlekanym krążkiem uszczelniającym. Opakowanie zawiera 1 fiolkę lub 3 fiołki.
- 8 ml koncentratu w przejrzystej fiolce 10 ml ze szkła borokrzemowego (typ I) zamkniętej korkiem otoczonym kołnierzem ze zdejmowaną nasadką typu flip-off i włożonym powlekanym krążkiem uszczelniającym. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne ostrzeżenia dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy ZALTRAP jest jałowym, wolnym od konserwantów apirogennym koncentratem, stąd roztwór do infuzji powinien być przygotowany przez pracownika opieki zdrowotnej z zachowaniem procedur bezpieczeństwa i techniki aseptycznej.

Należy zachować ostrożność w czasie obchodzenia się z produktem leczniczym ZALTRAP, stosować urządzenia odgraniczające lek od otoczenia, środki ochrony osobistej (np. rękawice) i procedury przygotowawcze.

Przygotowanie roztworu do infuzji

- Należy obejrzeć fiolkę z produktem leczniczym ZALTRAP przed użyciem. Roztwór koncentratu musi być przejrzysty i nie może zawierać cząstek.
- Na podstawie wymaganej dla pacjenta dawki, pobrać wymaganą objętość koncentratu ZALTRAP z fiołki. Do przygotowania roztworu do infuzji może być wymagana więcej niż jedna fiolka produktu leczniczego.
- Rozcieńczyć lek do objętości wymaganej do infuzji używając jako rozpuszczalnika sodu chlorku o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy 5% do infuzji. Stężenie roztworu końcowego produktu leczniczego ZALTRAP do infuzji dożylniej należy utrzymywać w zakresie 0,6 mg/ml do 8 mg/ml afliberceptu.
- Należy używać worków do infuzji wykonanych z polichlorku winylu zawierających DEHP (ftalan bis(2-etyloheksylu)) lub worków wykonanych z poliolefiny.
- Roztwór po rozcieńczeniu należy obejrzeć w celu wykrycia obecności cząstek i przebarwień przed podaniem. Jeżeli roztwór zawiera przebarwienia lub jeśli znajdują się w nim widoczne cząstki, należy przygotowany roztwór wyrzucić.
- Fiolka zawierająca produkt leczniczy ZALTRAP przeznaczona jest do jednorazowego użycia. Po pierwszym wkłuciu nie wolno już ponownie wkłuwać igieł do fiołki. Niewykorzystane pozostałości koncentratu należy wyrzucić.

Podawanie roztworu do infuzji

Rozcieńczone roztwory produktu leczniczego ZALTRAP należy podawać przy użyciu zestawów do infuzji zawierających filtr polieterosulfonowy o wielkości porów 0,2 mikrona.

Zestawy do infuzji powinny być wykonane z jednego z następujących materiałów:

- polichlorek winylu (PVC) zawierający ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP)
- PVC wolny od DEHP, zawierający trioktylotrimellitat (TOTM)
- polipropylen
- polietylen pokryty PVC
- poliuretan

Nie wolno używać filtrów wykonanych z polifluorku winylidenu (PVDF) lub nylonu.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 lutego 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
D-65926 Frankfurt am Main
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
aflibercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawierająca 4 ml zawiera 100 mg afliberceptu (25 mg/ml).
Jedna fiolka zawierająca 8 ml zawiera 200 mg afliberceptu (25 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także sacharozę, sodu chlorek, sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbit 20, sodu wodorofosforan siedmiowodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny, wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

100 mg/4 ml
1 fiolka
3 fiolki

200 mg/8 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODAWANIA

Fiolka zawierająca pojedynczą dawkę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podawania dożylnego. Stosować tylko po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po rozcięczeniu: patrz ulotka dołączona do opakowania.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODAWANIA

ZALTRAP 25 mg/ml jałowy koncentrat
aflibercept
Wyłącznie do podawania dożylnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji aflibercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać lub okazać ją fachowemu personelowi medycznemu.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ZALTRAP i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku ZALTRAP
3. Jak podaje się lek ZALTRAP
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ZALTRAP
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ZALTRAP i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek ZALTRAP i jak działa

Lek ZALTRAP zawiera substancję czynną aflibercept, białko blokujące wzrost nowych naczyń krwionośnych w obrębie guza nowotworowego. Guz potrzebuje do wzrostu składników odżywczych i tlenu dostarczanych przez krew. Lek ZALTRAP pomaga wstrzymać lub spowolnić wzrost guza, poprzez hamowanie wzrostu naczyń krwionośnych.

W jakim celu stosuje się lek ZALTRAP

Lek ZALTRAP stosuje się w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego lub odbytnicy (odcinek jelita grubego) u osób dorosłych. Podawany jest razem z innymi lekami nazywanymi łącznie „chemioterapią”, w tym z lekami takimi jak „5-fluorouracyl”, „kwas folinowy” oraz „irynotekan”.

2. Informacje ważne przed podaniem leku ZALTRAP

Kiedy nie stosować leku ZALTRAP

- jeśli pacjent ma uczulenie na aflibercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- podając lek do oka, gdyż może to doprowadzić do jego poważnego uszkodzenia.

Należy również przeczytać ulotki dołączone do pozostałych leków („chemioterapii”), które pacjent stosuje w ramach leczenia, aby przekonać się, czy są one odpowiednie dla pacjenta. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza prowadzącego, farmaceutę lub pielęgniarkę, czy istnieją jakiegokolwiek powody, dla których pacjent nie mógłby stosować tych leków.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku ZALTRAP lub w czasie leczenia należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, jeśli:

- u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia krzepnięcia krwi lub jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek krwawienie po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4) lub jeśli pacjent odczuwa znaczne zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub jeśli pacjent zauważy zmiany w zabarwieniu

stolca. Jeśli krwawienie jest znaczne lekarz prowadzący wstrzyma podawanie leku ZALTRAP, gdyż lek ZALTRAP może zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia.

- u pacjenta występują zmiany w jamie ustnej lub zębach, takie jak: brak dbałości o higienę uzębienia, choroba dziąseł lub planowana ekstrakcja (usunięcie) zęba, zwłaszcza jeśli pacjent był wcześniej leczony bisfosfonianami (leki stosowane w leczeniu lub profilaktyce chorób kości). U pacjentów z chorobami nowotworowymi, leczonych produktem ZALTRAP odnotowano działanie niepożądane zwane martwicą kości (uszkodzenie kości szczęki). Przed rozpoczęciem podawania leku ZALTRAP, pacjent może otrzymać zalecenie wykonania przeglądu stomatologicznego. W trakcie leczenia lekiem ZALTRAP pacjent powinien przestrzegać higieny jamy ustnej (m.in. regularnie myć zęby) i poddawać się okresowym przeglądom stomatologicznym. Pacjenci noszący protezy zębowe powinni upewnić się, aby były właściwie dopasowane. Pacjenci, którzy dodatkowo otrzymywali w przeszłości lub otrzymują dożylnie bisfosfoniany, powinni w miarę możliwości unikać leczenia stomatologicznego i zabiegów stomatologicznych (np. ekstrakcji zębów). Należy poinformować lekarza o leczeniu stomatologicznym, a lekarza stomatologa o stosowaniu leku ZALTRAP. Pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem i lekarzem stomatologiem, jeśli w trakcie lub po zakończeniu stosowania leku ZALTRAP wystąpią u niego zaburzenia jamy ustnej lub zębów, takie jak: ruszanie się zęba, ból, obrzęk, niegojące się owrzodzenia lub wydzieliną, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości szczęki.
- u pacjenta występuje stan zapalny jelit, taki jak zakażenie odcinka ściany jelita (nazywane także „zapaleniem uchyłków jelit”), choroba wrzodowa żołądka lub zapalenie jelita grubego. Lek ZALTRAP może zwiększać ryzyko przedziurawienia ściany jelita. W razie wystąpienia u pacjenta takiego zdarzenia, lekarz prowadzący wstrzyma podawanie leku ZALTRAP.
- u pacjenta występują różnego rodzaju nieprawidłowe połączenia między narządami wewnętrznymi a skórą lub innymi tkankami (nazywane także „przetokami”). W razie powstania takiego połączenia podczas leczenia, lekarz prowadzący wstrzyma podawanie leku ZALTRAP.
- u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze. Lek ZALTRAP może zwiększać ciśnienie krwi (patrz punkt 4) i lekarz prowadzący będzie monitorować wartości ciśnienia tętniczego i być może zajdzie konieczność podawania leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego lub dostosowania dawki leku ZALTRAP. Dlatego też ważne jest, aby poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta występują inne choroby serca, gdyż wysokie ciśnienie tętnicze może nasilić te choroby.
- jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.
- u pacjenta występuje skrócenie oddechu (duszność) w trakcie wysiłku lub podczas zmiany postawy ciała z pozycji pionowej na poziomą, nadmierne zmęczenie lub obrzęk nóg, które mogą być objawami niewydolności serca.
- u pacjenta występują objawy zakrzepu krwi (patrz punkt 4). Objawy zakrzepu krwi mogą różnić się w zależności od miejsca, w którym on powstanie (np. płuca, noga, serce lub mózg), ale mogą do nich należeć takie objawy jak ból w klatce piersiowej, kaszel, duszność lub trudności w oddychaniu. Do innych objawów mogą należeć obrzęk jednej lub obu nóg, ból lub tkliwość jednej lub obu nóg, przebarwienie i ocieplenie skóry zajętej kończyny dolnej lub widoczne żyły. Może także objawiać się nagłym pojawieniem się braku czucia lub osłabieniem czucia na twarzy, rękach lub nogach. Do innych objawów należą uczucie splątania, zaburzenia wzroku, chodzenia, koordynacji lub równowagi, problemy z wypowiedaniem słów lub niewyraźna mowa. Jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z tych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ lekarz prowadzący może zdecydować o leczeniu występujących objawów i wstrzymaniu podawania leku ZALTRAP.

- u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek (białko w moczu), lekarz prowadzący będzie monitorować czynność nerek i może zajdzie konieczność dostosowania dawki leku ZALTRAP.
- u pacjenta występuje zbyt mała liczba białych komórek krwi. Lek ZALTRAP może zmniejszać liczbę białych komórek krwi u pacjenta, lekarz prowadzący będzie monitorować liczbę białych komórek krwi i może zajdzie konieczność podania dodatkowych leków ją zwiększających. Jeśli u pacjenta występuje mała liczba białych komórek krwi, lekarz prowadzący może zdecydować o konieczności odłożenia leczenia w czasie.
- u pacjenta występuje ciężka lub długotrwała biegunka, odczuwanie mdłości (nudności) lub wymioty – stany takie mogą powodować ciężką utratę płynów ustrojowych (nazywaną „odwodnieniem”). Lekarz prowadzący może zdecydować o włączeniu do leczenia innych leków i (lub) podawaniu dożylnym płynów.
- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiły jakiegokolwiek uczulenia – podczas leczenia lekiem ZALTRAP może dojść do wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych (patrz punkt 4). Lekarz prowadzący może zdecydować o konieczności leczenia takich reakcji alergicznych lub wstrzymaniu leczenia lekiem ZALTRAP.
- pacjent miał wykonywany zabieg usunięcia zęba lub jakiegokolwiek inny rodzaj zabiegu chirurgicznego w ciągu ostatnich 4 tygodni lub jeśli pacjent ma planowany zabieg chirurgiczny, zabieg dentystryczny, procedurę medyczną lub jeśli pacjent ma ranę pooperacyjną, która nie jest jeszcze wygojona. Lekarz prowadzący wstrzyma leczenie na pewien czas przed i po zabiegu.
- u pacjenta występują drgawki (napady padaczkowe). Jeśli u pacjenta występują zaburzenia widzenia lub stan splątania, lekarz prowadzący może wstrzymać leczenie lekiem ZALTRAP.
- pacjent jest w wieku 65 lat lub powyżej i ma biegunkę, zawroty głowy, osłabienie, utratę masy ciała lub znaczną utratę płynów ustrojowych (nazywaną „odwodnieniem”). Lekarz prowadzący powinien uważnie monitorować stan pacjenta.
- stopień codziennej aktywności pacjenta jest ograniczony lub ulega on pogorszeniu w trakcie leczenia. Lekarz prowadzący powinien uważnie monitorować stan pacjenta.

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli którekolwiek z powyższych stwierdzeń dotyczy pacjenta (lub jeśli pacjent ma wątpliwości), zarówno przed podaniem leku ZALTRAP jak i w czasie leczenia.

Podczas leczenia lekarz prowadzący będzie wykonywać wiele badań w celu monitorowania czynności organizmu jak i oceny działania leku. Do badań tych mogą należeć badania krwi i moczu, zdjęcia rentgenowskie lub inne metody obrazowania i (lub) inne badania.

Lek ZALTRAP podawany jest w kroplówce (infuzji) do jednej żyły („dożylnie”) w celu leczenia zaawansowanych postaci raka jelita grubego lub odbytnicy. Leku ZALTRAP nie wolno podawać do oka, gdyż może to doprowadzić do jego poważnego uszkodzenia.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować tego leku u dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie wykazano dotychczas bezpieczeństwa i korzyści ze stosowania leku ZALTRAP u dzieci i młodzieży.

Lek ZALTRAP a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. W tym wszystkich lekach wydawanych bez recepty i lekach ziołowych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Leku ZALTRAP nie należy stosować w ciąży, chyba że pacjentka wraz z lekarzem prowadzącym uznają, że korzyści wynikające z leczenia przewyższają wszelkie możliwe ryzyko dla pacjentki oraz nienarodzonego dziecka.

Jeśli pacjentka jest kobietą zdolną zajść w ciążę, powinna stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt „Zapobieganie ciąży” poniżej, aby uzyskać informacje o metodach zapobiegania ciąży stosowanych przez mężczyzn i kobiety). Ten lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, gdyż hamuje on powstawanie nowych naczyń krwionośnych.

Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym przed otrzymaniem tego leku, jeśli pacjentka karmi piersią. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka ludzkiego.

Lek ZALTRAP może wpływać niekorzystnie na płodność mężczyzn i kobiet. Należy zasięgnąć porady lekarza, jeśli pacjent planuje posiadanie dziecka.

Zapobieganie ciąży

Mężczyźni zdolni do płodzenia dzieci i kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży:

- podczas trwania leczenia lekiem ZALTRAP oraz
- przez okres co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjenta mogą wystąpić działania niepożądane wpływające na wzrok, zdolność koncentracji lub zdolność reakcji. Jeśli do tego dojdzie, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi lub maszyn.

Lek ZALTRAP zawiera sód

Lek zawiera do 22 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolece. Odpowiada to 1,1% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak podaje się lek ZALTRAP

Lek ZALTRAP podawany jest przez lekarza lub pielęgniarkę doświadczonych w stosowaniu „chemioterapii”. Podawany jest w postaci kroplówki (infuzji) do jednej żyły („dożylnie”). Leku ZALTRAP nie wolno podawać do oka, gdyż może to prowadzić do jego ciężkiego uszkodzenia.

Ten lek musi zostać rozcieńczony przed podaniem. W niniejszej ulotce zamieszczono praktyczne informacje dla lekarzy, pielęgniarek i farmaceutów stosujących ten lek, dotyczące obchodzenia się z lekiem i podawania leku ZALTRAP.

Jaką dawkę będzie otrzymywał pacjent i jak długo będzie leczony

- Kroplówka (infuzja) trwa około 1 godzinę.
- Zazwyczaj pacjent będzie otrzymywał infuzję dożylną raz na 2 tygodnie.
- Zalecana dawka wynosi 4 mg na kilogram masy ciała. Lekarz prowadzący zdecyduje o właściwej dawce.
- Lekarz prowadzący zdecyduje, jak często pacjent będzie otrzymywał lek oraz czy u pacjenta nie jest wymagana zmiana dawki.

Lek ZALTRAP podawany jest wraz z innymi lekami stosowanymi w chemioterapii, w tym z takimi lekami jak „5-fluorouracyl”, „kwas folinowy” oraz „irynotekan”. Lekarz prowadzący zdecyduje o odpowiednich dawkach leków stosowanych w chemioterapii.

Leczenie będzie trwało tak długo, jak w opinii lekarza prowadzącego leczenie będzie przynosić korzyść, natomiast działania niepożądane będą możliwe do przyjęcia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane wymienione poniżej obserwowano, gdy lek ZALTRAP podawano z chemioterapią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z następujących działań niepożądanych – być może wymagane będzie udzielenie natychmiastowej pomocy lekarskiej:

- **Krwawienie: bardzo często** (może występować u więcej niż 1 osoby na 10) – w tym krwawienia z nosa, lecz może także obejmować ciężkie krwawienie z jelita lub innych części ciała, które mogą także prowadzić do zgonu. Do objawów mogą należeć uczucie zmęczenia, osłabienia i (lub) zawroty głowy lub zmiana zabarwienia stolca.
- **Ból w jamie ustnej, ból zęba i (lub) szczęki, obrzęk lub niegojące się owrzodzenia w obrębie jamy ustnej lub szczęki, wydzielina, zdrętwienie lub uczucie ciężkości szczęki bądź też ruszanie się zęba: niezbyt często** (może występować nie więcej niż u 1 osoby na 100) - mogą to być objawy uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości). W przypadku wystąpienia takich objawów w trakcie lub po zakończeniu stosowania leku ZALTRAP należy natychmiast poinformować lekarza i lekarza stomatologa.
- **Powstawanie otworów w jelicie** (nazywane także „perforacją przewodu pokarmowego”): **niezbyt często** (może występować nie więcej niż u 1 osoby na 100) – powstanie otworu w ścianie żołądka, przełyku, jelita cienkiego lub grubego. Może to prowadzić do zgonu. Do objawów mogą należeć ból brzucha, wymioty, gorączka lub dreszcze.
- **Powstawanie połączeń wewnątrz ciała pomiędzy narządami wewnętrznymi a innymi tkankami** (nazywanych „przetokami”): **często** (mogą występować nie więcej niż u 1 osoby na 10) – takie nieprawidłowe połączenia mogą na przykład wytworzyć się pomiędzy jelitem a skórą. Niekiedy, zależnie od miejsca gdzie takie połączenie powstaje, pacjent może zauważyć nieprawidłową wydzielinę z takiego miejsca. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.
- **Wysokie ciśnienie krwi** (nazywane także „nadcisnieniem”): **bardzo często** (może występować u więcej niż 1 osoby na 10) – może ono wystąpić na nowo lub może dojść do pogorszenia obecnie istniejącego nadciśnienia. Jeśli ciśnienie krwi nie jest kontrolowane, może to doprowadzić do udaru mózgu oraz zaburzeń czynności serca i nerek. Lekarz powinien kontrolować ciśnienie krwi przez cały czas trwania leczenia.
- **Niewydolność serca** (nazywane także niewydolnością krążenia); **niezbyt często** (może występować nie więcej niż u 1 osoby na 100) – do objawów mogą należeć skrócenie oddechu podczas kładzenia się lub wysiłku, nadmierne zmęczenie lub obrzęk nóg.
- **Zatkanie tętnic przez zakrzep krwi** (nazywane także „tętnicznym zdarzeniem zakrzepowozatorowym”): **często** (może występować nie więcej niż u 1 osoby na 10) – może to prowadzić do udaru mózgu lub zawału serca. Do objawów mogą należeć ból w klatce piersiowej lub uczucie ucisku w klatce piersiowej, nagłe uczucie utraty czucia lub osłabienia czucia w zakresie twarzy, rąk lub nóg. Do innych objawów należą uczucie splątania, zaburzenia wzroku, chodzenia, koordynacji lub równowagi, mogą też wystąpić problemy z wypowiedaniem słów lub niewyraźna mowa.

- **Zatkanie żył przez zakrzep krwi** (nazywane także „żylnym zdarzeniem zakrzepowozatorowym”): **często** (może występować nie więcej niż u 1 osoby na 10) – może także obejmować zakrzep krwi w płucach lub nogach. Do objawów mogą należeć ból w klatce piersiowej, kaszel, duszność, trudności w oddychaniu lub krwioplucie. Do innych objawów mogą należeć obrzęk jednej lub obu nóg, ból lub tkliwość jednej lub obu nóg w czasie stania lub chodzenia, ocieplenie skóry zajętej nogi, zaczerwienienie lub przebarwienie skóry zajętej nogi lub widoczne żyły.
- **Białko w moczu** (nazywane także „białkomoczem”): **bardzo często** (może występować u więcej niż 1 osoby na 10) – bardzo często obserwowane w wynikach badań. Może obejmować obrzęk stóp lub całego ciała i może wiązać się z chorobą nerek.
- **Mała liczba białych komórek krwi** (nazywana także „neutropenią”): **bardzo często** (może występować u więcej niż 1 osoby na 10) – może powodować ciężkie zakażenia. Lekarz prowadzący będzie regularnie badać próbki krwi pacjenta, aby monitorować liczbę białych komórek krwi przez cały czas leczenia. Może też przepisać lek zwany „G-CSF”, który pomaga zapobiegać powikłaniom nadmiernie obniżonej liczby białych komórek krwi. Do objawów zakażenia mogą należeć gorączka, dreszcze, kaszel, uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu lub bóle mięśni. Pacjent powinien często mierzyć swoją temperaturę w czasie leczenia tym lekiem.
- **Biegunka i odwodnienie: bardzo często** (może występować u więcej niż 1 osoby na 10) dla biegunki oraz **często** (może występować nie więcej niż u 1 osoby na 10) dla odwodnienia – ciężka biegunka i wymioty mogą spowodować utratę nadmiernej ilości płynów ustrojowych (stan zwany „odwodnieniem”) i minerałów (elektrolitów). Do objawów mogą należeć zawroty głowy, szczególnie podczas wstawania z pozycji siedzącej. Pacjenci mogą wymagać pobytu w szpitalu, aby zapewnić odpowiednie leczenie. Lekarz prowadzący może przepisać pacjentowi leki w celu przerwania biegunki lub wymiotów.
- **Reakcje alergiczne: często** (mogą występować nie więcej niż u 1 osoby na 10) – mogą wystąpić w ciągu kilku minut po otrzymaniu infuzji. Do objawów reakcji alergicznych mogą należeć wysypka lub swędzenie, zaczerwienienie skóry, zawroty głowy lub omdlenie, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej lub gardle lub obrzęk twarzy. Należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli doszło u pacjenta do wystąpienia któregokolwiek z tych objawów po podaniu leku ZALTRAP.
- **Trudno gojące się lub niegojące się rany: niezbyt często** (mogą występować nie więcej niż u 1 osoby na 100) - gdy rana goi się z trudnością lub rozchodzą się jej brzegi, bądź gdy dochodzi do rozejścia brzegów już wygojonej rany. Lekarz prowadzący wstrzyma podawanie tego leku na przynajmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym oraz do pełnego zagojenia rany operacyjnej.
- **Działania niepożądane dotyczące układu nerwowego** (nazywane „zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii” lub „PRES”- ang. posterior reversible encephalopathy syndrome): **niezbyt często** (mogą występować nie więcej niż u 1 osoby na 100) – do objawów mogą należeć ból głowy, zaburzenia widzenia, uczucie splątania lub drgawki, z lub bez podwyższonego ciśnienia krwi.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z następujących działań niepożądanych.

Inne działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10)

- zmniejszenie liczby białych komórek krwi (leukopenia)
- zmniejszenie liczby określonego rodzaju komórek krwi uczestniczących w jej krzepnięciu (trombocytopenia)
- osłabienie łaknienia
- ból głowy
- krwawienia z nosa
- zmiana głosu np. chrypka
- duszności
- bolesne owrzodzenia w jamie ustnej
- ból brzucha
- obrzęk i osłabienie czucia rąk i stóp występujące w czasie stosowania chemioterapii (nazywane „zespołem erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej”)
- uczucie zmęczenia lub osłabienia
- utrata masy ciała
- zaburzenia czynności nerek ze zwiększeniem stężenia kreatyniny (wskaźnik czynności nerek) we krwi
- zaburzenia czynności wątroby ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych.

Często (mogą występować nie więcej niż u 1 osoby na 10)

- zakażenie układu moczowego
- zapalenie wewnątrz nosa i w górnej części gardła
- ból w jamie ustnej lub ból gardła
- katar
- hemoroidy, krwawienia lub ból odbytu
- stan zapalny w jamie ustnej
- ból zęba
- zmiana zabarwienia skóry.

Niezbyt często (mogą występować nie więcej niż u 1 osoby na 100)

- zwiększenie stężenia białka w moczu, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, opuchlizna spowodowane zatrzymaniem płynów (obrzęk) (stan zwany „zespołem nerczycowym”)
- zakrzepy krwi w bardzo małych naczyniach krwionośnych (stan zwany „mikroangiopatią zakrzepową”).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ZALTRAP

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolki po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Informacje dotyczące przechowywania i czasu przydatności do użycia leku ZALTRAP po rozcieńczeniu i przygotowaniu do użycia podano w punkcie „Informacje praktyczne dla fachowego personelu medycznego dotyczące przygotowania i obchodzenia się z lekiem ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji” na końcu niniejszej ulotki.

Nie używać leku ZALTRAP w przypadku stwierdzenia widocznych cząstek w roztworze lub zmiany zabarwienia roztworu we fiolce lub w worku do infuzji dożylnych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ZALTRAP

- Substancją czynną leku jest aflibercept. Jeden ml koncentratu zawiera 25 mg afliberceptu. Jedna fiolka zawierająca 4 ml koncentratu zawiera 100 mg afliberceptu. Jedna fiolka zawierająca 8 ml koncentratu zawiera 200 mg afliberceptu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, sodu chlorek, sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, polisorbát 20, sodu wodorofosforan siedmiowodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek ZALTRAP i co zawiera opakowanie

ZALTRAP jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Koncentrat jest roztworem przejrzystym, bezbarwnym lub jasnożółtym.

- 4 ml koncentratu w przejrzystej 5 ml fiolce ze szkła borokrzemowego (typ I) zamkniętej korkiem otoczonym kołnierzem ze zdejmowaną nasadką typu flip-off i włożonym powlekanym krążkiem uszczelniającym. Opakowanie zawiera 1 fiolkę lub 3 fiolki.
- 8 ml koncentratu w przejrzystej 10 ml fiolce ze szkła borokrzemowego (typ I) zamkniętej korkiem otoczonym kołnierzem ze zdejmowaną nasadką typu flip-off i włożonym powlekanym krążkiem uszczelniającym. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

**INFORMACJE PRAKTYCZNE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO
DOTYCZĄCE PRZYGOTOWANIA I OBCHODZENIA SIĘ Z LEKIEM ZALTRAP 25 mg/ml
KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI**

Poniższe informacje stanowią uzupełnienie punktów 3 i 5 dla użytkownika.

Należy przeczytać w całości niniejszy opis procedury przed przystąpieniem do przygotowania roztworu do infuzji.

Lek ZALTRAP jest jałowym, niezawierającym konserwantów i apirogennym koncentratem, dlatego roztwór do infuzji powinien być przygotowany przez pracownika opieki zdrowotnej z zachowaniem procedur bezpieczeństwa i techniki aseptycznej.

Należy zachować ostrożność w czasie obchodzenia się z lekiem ZALTRAP, stosować urządzenia odgraniczające lek od otoczenia, środki ochrony osobistej (np. rękawice) i procedury przygotowawcze.

Przygotowanie roztworu do infuzji

- Należy obejrzyć fiolkę z lekiem ZALTRAP przed użyciem. Roztwór koncentratu musi być przejrzysty i nie może zawierać cząstek.
- Na podstawie wymaganej dla pacjenta dawki, należy pobrać wymaganą objętość koncentratu ZALTRAP z fiolki. Do przygotowania roztworu do infuzji może być wymagana więcej niż jedna fiołka produktu leczniczego.
- Rozcieńczyć lek do objętości wymaganej do infuzji używając jako rozpuszczalnika roztworu sodu chlorku o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy 5% do infuzji. Stężenie roztworu końcowego produktu leczniczego ZALTRAP do infuzji dożylniej należy utrzymywać w zakresie 0,6 mg/ml do 8 mg/ml afliberceptu.
- Należy używać worków do infuzji wykonanych z polichlorku winylu zawierających DEHP (ftalan bis(2-etyloheksylu)) lub worków wykonanych z poliolefiny.
- Roztwór po rozcieńczeniu należy obejrzyć pod kątem obecności cząstek i przebarwień przed podaniem. Jeżeli roztwór zawiera przebarwienia lub jeśli znajdują się w nim widoczne cząstki, należy przygotowany roztwór wyrzucić.
- Fiołka zawierająca produkt leczniczy ZALTRAP przeznaczona jest do jednorazowego użycia. Po pierwszym wkłuciu nie wolno już ponownie wkłuwać igieł do fiolki. Niewykorzystane pozostałości koncentratu należy wyrzucić.

Okres ważności po rozcieńczeniu w worku do infuzji dożylnych

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie stosowania przez okres 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C i przez okres 8 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, przygotowany roztwór do infuzji należy użyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, czas przechowywania i warunki przed użyciem roztworu pozostają w zakresie odpowiedzialności użytkownika i nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, pod warunkiem, że rozcieńczenie koncentratu przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

Sposób podawania

Lek ZALTRAP podaje się wyłącznie w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę. Z uwagi na hiperosmolalność (1000 mOsmol/kg) koncentratu ZALTRAP, nie wolno podawać produktu leczniczego ZALTRAP w postaci nierozcieńzonego koncentratu jako pojedynczej dawki ani w bolusie. Leku ZALTRAP nie wolno podawać we wstrzyknięciu do ciała szklistego (patrz punkt 2 ulotki dołączonej do opakowania).

Każda fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego stosowania.

Rozcieńczone roztwory produktu leczniczego ZALTRAP należy podawać przy użyciu zestawów do infuzji zawierających filtr polietersulfonowy o wielkości porów 0,2 mikrona.

Zestawy do infuzji dożylnych powinny być wykonane z jednego z następujących materiałów:

- polichlorek winylu (PVC) zawierający ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP)
- PVC niezawierający DEHP, zawierający trioktylotrimellitat (TOTM)
- polipropylen
- polietylen pokryty PVC
- poliuretan

Nie wolno używać filtrów wykonanych z polifluorku winylidenu (PVDF) lub nylonu.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.