

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje afliberceptum 25 mg *.

Jedna injekční lahvička o objemu 4 ml koncentrátu obsahuje afliberceptum 100 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 8 ml koncentrátu obsahuje afliberceptum 200 mg

* Aflibercept se vyrábí technologií rekombinantní DNA v savčím expresním systému s linií ovariálních buněk křečička čínského (CHO)-K1.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička o objemu 4 ml obsahuje 0,484 mmol sodíku, což odpovídá 11,118 mg sodíku a injekční lahvička o objemu 8 ml obsahuje 0,967 mmol sodíku, což odpovídá 22,236 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ZALTRAP v kombinaci s chemoterapií irinotekan/fluoruracil/kyselina folinová (FOLFIRI) je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), který je rezistentní nebo progredoval po léčbě režimem obsahujícím oxaliplatinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek ZALTRAP se má podávat pod dohledem lékaře se zkušenostmi v použití cytostatických léčivých přípravků.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku ZALTRAP, podávaného formou intravenózní infuze po dobu 1 hodiny, je 4 mg/kg tělesné hmotnosti, s následnou terapií režimem FOLFIRI. Tato léčba je považována za jeden léčebný cyklus.

Předepsaný režim FOLFIRI zahrnuje irinotekan 180 mg/m² ve formě intravenózní infuze trvající 90 minut a kyselinu folinovou (DL, racemická směs) 400 mg/m² ve formě intravenózní infuze trvající 2 hodiny ve stejnou dobu v den 1 za použití Y-linky, s následným podáním intravenózního bolusu fluoruracylu (FU) v dávce 400 mg/m² a následně FU 2400 mg/m² ve formě kontinuální intravenózní infuze trvající 46 hodin.

Léčebný cyklus se opakuje každé 2 týdny.

V léčbě přípravkem ZALTRAP se má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Úprava dávky

Přípravek ZALTRAP se má vysadit při následujících stavech (viz bod 4.4):

- Závažná hemorhagie
- Gastrointestinální (GI) perforace
- Vznik píštěle
- Hypertenze, která není adekvátně kontrolována antihypertenzní léčbou nebo výskyt hypertenzní krize nebo hypertenzní encefalopatie
- Srdeční selhání a snížení ejekční frakce
- Arteriální tromboembolické příhody (ATE)
- Žilní tromboembolické příhody 4. stupně (včetně plicní embolie)
- Nefrotický syndrom nebo trombotická mikroangiopatie (TMA)
- Závažné hypersenzitivní reakce (včetně bronchospasmu, dušnosti, angioedému a anafylaxe) (viz body 4.3 a 4.4)
- Zhoršené hojení ran vyžadující lékařský zásah
- Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES) (označovaný též jako reverzibilní zadní leukoencefalopatický syndrom (RPLS))

Léčbu přípravkem ZALTRAP je třeba dočasně přerušit na dobu alespoň 4 týdnů před elektivní operací (viz bod 4.4):

ZALTRAP/FOLFIRI oddálení léčby nebo úprava dávkování	
Neutropenie nebo trombocytopenie (viz body 4.4 a 4.8)	Je třeba oddálit podávání režimu ZALTRAP/FOLFIRI, dokud počet neutrofilů nedosáhne hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů hodnoty $\geq 75 \times 10^9/l$.
Febrilní neutropenie nebo neutropenická seps	Je třeba snížit dávku irinotekanu v následujících cyklech o 15-20 %. Dojde-li k recidivě, je třeba dále snížit bolus FU a infuzní dávky FU v následujících cyklech o 20 %. Dojde-li k recidivě po snížení dávky irinotekanu a FU, lze zvážit snížení dávky přípravku ZALTRAP na 2 mg/kg. Lze zvážit použití faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF).
Lehká až středně těžká hypersenzitivní reakce na přípravek ZALTRAP (včetně zčervenání v obličejí, kožní vyrážky, kopřivky a svědění) (viz bod 4.4)	Je třeba dočasně přerušit infuzi až do odeznění reakce. V klinicky indikovaných případech lze použít léčbu kortikosteroidy a/nebo antihistaminiky. V následných cyklech lze zvážit předléčení kortikosteroidy a/nebo antihistaminiky.
Těžká hypersenzitivní reakce (včetně bronchospasmu, dušnosti, angioedému a anafylaxe) (viz body 4.3 a 4.4)	Je třeba ukončit režim ZALTRAP/FOLFIRI a podat vhodnou léčbu.
ZALTRAP oddálení léčby a úprava dávkování	
Hypertenze (viz bod 4.4)	Je třeba dočasně přerušit léčbu přípravkem ZALTRAP až do navození kontroly hypertenze. V případě rekurentní medicínsky významné či závažné hypertenze i přes optimální léčbu je třeba přípravek ZALTRAP vysadit až do navození kontroly hypertenze a v následných cyklech snížit dávku na 2 mg/kg.

Proteinurie (viz bod 4.4)	Léčbu přípravkem ZALTRAP je třeba dočasně přerušit, pokud proteinurie dosáhne hodnoty ≥ 2 gramy za 24 hodin, a obnovit při poklesu proteinurie na < 2 gramy za 24 hodin. Při recidivě je třeba přerušit léčbu až do poklesu proteinurie na < 2 gramy za 24 hodin a poté snížit dávku na 2 mg/kg.
FOLFIRI úprava dávkování při použití v kombinaci s přípravkem ZALTRAP	
Těžká stomatitida a syndrom palmo-plantární erytrodysestezie	Je třeba snížit bolus FU a infuzní dávku o 20 %.
Těžký průjem	Je třeba snížit dávku irinotekanu o 15-20 %. Dojde-li k recidivě těžkého průjmu v následných cyklech, je třeba také bolus FU a infuzní dávky FU snížit o 20 %. Jestliže těžký průjem přetrvává i po dvojnásobném snížení dávky, je třeba léčbu režimem FOLFIRI ukončit. Léčbu protiprůjmovými léčivými přípravky a rehydratací lze použít dle potřeby.

Další toxicity související s irinotekanem, FU nebo kyselinou folinovou jsou uvedeny v příslušných souhrnech údajů o přípravku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

V pilotní studii mCRC bylo 28,2 % pacientů ve věku ≥ 65 a < 75 let a 5,4 % pacientů ve věku ≥ 75 let. U starších osob není zapotřebí úprava dávkování přípravku ZALTRAP.

Porucha funkce jater

Doposud nebyly provedeny žádné cílené studie s přípravkem ZALTRAP u pacientů s poruchami funkce jater (viz bod 5.2). Klinické údaje naznačují, že u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není zapotřebí změna dávky afliberceptu. Údaje týkající se podání afliberceptu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

Porucha funkce ledvin

Doposud nebyly provedeny žádné cílené studie s přípravkem ZALTRAP u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Klinické údaje naznačují, že u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není zapotřebí změna počáteční dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici jen velmi omezené údaje, proto je třeba léčit tyto pacienty s opatrností.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku ZALTRAP u pediatrické populace v indikaci metastazujícího kolorektálního karcinomu.

Způsob podání

Přípravek ZALTRAP se musí podávat formou intravenózní infuze po dobu 1 hodiny. Vzhledem k hyperosmolalitě (1000 mosmol/kg) koncentráту přípravku ZALTRAP se nesmí podávat neředěný koncentrát přípravku ZALTRAP technikou i.v. push nebo formou intravenózního bolusu. Přípravek ZALTRAP se nesmí podávat formou intravitreální injekce (viz body 4.3 a 4.4).

Každá injekční lahvička s koncentrátem pro infuzní roztok je pouze pro jednorázové použití (jednodávkové balení).

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním nebo pro podání v infuzním setu je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na aflibercept nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Oftalmologické/intravitreální podání kvůli hyperosmotickým vlastnostem přípravku ZALTRAP (viz bod 4.4).

Kontraindikace týkající se jednotlivých komponent režimu FOLFIRI (irinotekan, FU a kyselina folinová) jsou uvedeny v příslušných souhrnech údajů o přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hemoragie

U pacientů léčených afliberceptem bylo popsáno zvýšené riziko krvácení, včetně závažných a někdy fatálních krvácivých příhod (viz bod 4.8).

U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky GI krvácení a dalších závažných krvácení. Aflibercept se nemá podávat pacientům se závažným krvácením (viz bod 4.2).

U pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI byla hlášena trombocytopenie. Doporučuje se monitorovat kompletní krevní obraz (KO), včetně počtu trombocytů, na počátku léčby, před zahájením každého cyklu léčby afliberceptem a dle klinické potřeby. Podání režimu ZALTRAP/FOLFIRI je třeba odložit, dokud počet trombocytů nedosáhne $\geq 75 \times 10^9/l$ (viz bod 4.2).

Gastrointestinální perforace

U pacientů léčených afliberceptem byly hlášeny případy GI perforace, včetně fatální GI perforace (viz bod 4.8).

U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky GI perforace. U pacientů, u nichž se vyskytne GI perforace, se má léčba afliberceptem vysadit (viz bod 4.2).

Vznik píštěle

U pacientů léčených afliberceptem byl hlášen vznik píštěle s postižením GI traktu i mimo GIT (viz bod 4.8).

U pacientů, u nichž dojde ke vzniku píštěle, se má léčba afliberceptem ukončit (viz bod 4.2).

Hypertenze

U pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI bylo pozorováno (viz bod 4.8) zvýšené riziko hypertenze 3.–4. stupně (včetně hypertenze a jednoho případu esenciální hypertenze).

Před zahájením léčby afliberceptem je nutno zajistit adekvátní kontrolu preexistující hypertenze. Nelze-li hypertenzi adekvátně kontrolovat, léčba afliberceptem se nemá zahajovat. Během léčby afliberceptem se doporučuje monitorovat krevní tlak každé dva týdny, včetně změření krevního tlaku před každým podáním nebo dle klinické potřeby. Pokud se hypertenze objeví v průběhu léčby afliberceptem, je třeba zajistit kontrolu krevního tlaku příslušnou antihypertenzní terapií a pravidelně monitorovat krevní tlak. V případě rekurentní medicínsky významné nebo závažné hypertenze i přes optimální léčbu je třeba aflibercept vysadit, dokud nebude dosaženo kontroly krevního tlaku, a snížit dávku afliberceptu v následných cyklech na 2 mg/kg. Nelze-li dosáhnout adekvátní kontroly hypertenze použitím náležitě antihypertenzní terapie nebo snížením dávky afliberceptu, nebo dojde-li k výskytu hypertenzní krize nebo hypertenzní encefalopatie, je třeba léčbu afliberceptem trvale ukončit (viz bod 4.2).

Hypertenze může způsobit exacerbaci základního kardiovaskulárního onemocnění. U pacientů, kteří mají v anamnéze klinicky významné kardiovaskulární onemocnění, jako např. ischemickou chorobu srdeční nebo městnavé srdeční selhání, je zapotřebí zvýšené opatrnosti při léčbě přípravkem

ZALTRAP. Pacienti s městnavým srdečním selháním třídy NYHA III nebo IV nemají být přípravkem ZALTRAP léčeni.

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Zaltrap toto riziko pečlivě zvážit.

Srdeční selhání a snížení ejekční frakce

U pacientů léčených přípravkem ZALTRAP byly hlášeny případy srdečního selhání a snížení ejekční frakce. Před léčbou přípravkem ZALTRAP má být zjištěna výchozí funkce levé komory a v průběhu léčby přípravkem ZALTRAP má být tato funkce pravidelně hodnocena. Pacienti mají být sledováni pro známky a příznaky srdečního selhání a snížené ejekční frakce. U pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí má být léčba přerušena.

Trombotické a embolické příhody

Arteriální tromboembolické příhody (ATE)

U pacientů léčených afliberceptem byly pozorovány ATE, včetně tranzitorní ischemické ataky, cévní mozkové příhody, anginy pectoris, intrakardiálního trombu, infarktu myokardu, arteriální embolie a ischemické kolitidy (viz bod 4.8).

U pacientů, u nichž dojde k výskytu ATE, se má léčba afliberceptem ukončit (viz bod 4.2).

Žilní tromboembolické příhody (VTE)

U pacientů léčených afliberceptem byly hlášeny případy VTE, včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (zřídka fatální) (viz bod 4.8).

U pacientů se život ohrožujícími (stupeň 4) tromboembolickými příhodami (včetně plicní embolie) se má léčba přípravkem ZALTRAP ukončit (viz bod 4.2). Pacientům s hlubokou žilní trombózou stupně 3 je třeba podávat antikoagulační léčbu dle klinické potřeby a léčba afliberceptem má u nich pokračovat. V případě recidivy i přes náležitou antikoagulační léčbu se má léčba afliberceptem ukončit. U pacientů s tromboembolickými příhodami třetího nebo nižšího stupně je zapotřebí důkladné sledování.

Proteinurie

U pacientů léčených afliberceptem byla pozorována závažná proteinurie, nefrotický syndrom a trombotická mikroangiopatie (TMA) (viz bod 4.8).

Pacienty s proteinurií je třeba sledovat kvůli rozvoji nebo zhoršení proteinurie, a to analýzou moči pomocí testovacího proužku a/nebo stanovením poměru bílkovina/kreatinin ve vzorku moči (UPCR) před každým podáním afliberceptu. Pacienti s hodnotou $\geq 2+$ při stanovení bílkovin pomocí proužku nebo s hodnotou UPCR > 1 nebo poměr bílkovina/kreatinin (PCR) > 100 mg/mmol mají podstoupit 24hodinový sběr moči.

Podávání afliberceptu se má dočasně přerušit, pokud proteinurie dosáhne hodnoty ≥ 2 gramy za 24 hodin, a obnovit při poklesu proteinurie na < 2 gramy za 24 hodin. Při recidivě je třeba přerušit léčbu až do poklesu proteinurie na < 2 gramy za 24 hodin a poté snížit dávku na 2 mg/kg. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji nefrotického syndromu nebo TMA, se má léčba afliberceptem ukončit (viz bod 4.2).

Neutropenie a neutropenické komplikace

U pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI (viz bod 4.8) byl pozorován zvýšený výskyt neutropenických komplikací (febrilní neutropenie a neutropenické infekce).

Na počátku léčby a před zahájením každého cyklu afliberceptu se doporučuje sledování kompletního krevního obrazu (KO), včetně diferenciálního rozpočtu. Podání režimu ZALTRAP/FOLFIRI je třeba odložit, dokud počet neutrofilů nedosáhne $\geq 1,5 \times 10^9 / l$ (viz bod 4.2). U pacientů, kteří mohou mít

zvýšené riziko neutropenických komplikací, lze zvážit terapeutické použití G-CSF při prvním výskytu neutropenie ≥ 3 stupně závažnosti a sekundární profylaxi.

Průjem a dehydratace

U pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI byl pozorován vyšší výskyt těžkého průjmu (viz bod 4.8).

Je třeba provést úpravu dávkování v režimu FOLFIRI (viz bod 4.2), zahájit léčbu protiprůjmovými léčivými přípravky a zajistit rehydrataci dle potřeby.

Hypersenzitivní reakce

V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC byla u pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI hlášena těžká hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8).

V případě těžké hypersenzitivní reakce (včetně bronchospasmu, dušnosti, angioedému a anafylaxe) se musí léčba afliberceptem ukončit a provést vhodná terapeutická opatření (viz bod 4.2).

V případě lehké až středně těžké hypersenzitivní reakce na přípravek ZALTRAP (včetně zčervenání v obličeji, kožní vyrážky, kopřivky a svědění) se musí léčba afliberceptem dočasně přerušit až do odeznění reakce. V klinicky indikovaných případech lze zahájit léčbu kortikosteroidy a/nebo antihistaminiky. V následných cyklech lze zvážit předlčení kortikosteroidy a/nebo antihistaminiky (viz bod 4.2). Při opakované léčbě pacientů s předchozím výskytem hypersenzitivní reakce je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože u některých pacientů byla pozorována recidivující hypersenzitivní reakce i přes profylaxi, včetně kortikosteroidů.

Zhoršené hojení ran

Aflibercept zhoršil hojení ran u zvířecích modelů (viz bod 5.3).

U afliberceptu byl hlášen potenciál ke zhoršenému hojení ran (dehiscence rány, anastomotický leak) (viz bod 4.8).

Léčba afliberceptem se má dočasně přerušit na dobu alespoň 4 týdnů před elektivní operací.

Doporučuje se, aby léčba afliberceptem nebyla zahájena minimálně 4 týdny po rozsáhlé operaci a dokud nedojde k úplnému zhojení operační rány. U menších chirurgických výkonů, jako jsou zavedení centrálního žilního přístupu nebo portu, biopsie a extrakce zubu, lze léčbu afliberceptem zahájit nebo obnovit ihned po úplném zhojení rány. Léčbu afliberceptem je nutno ukončit u pacientů se zhoršeným hojením ran, u nichž je zapotřebí lékařská intervence (viz bod 4.2).

Osteonekróza čelisti (ONJ)

Byly nahlášeny případy ONJ u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem ZALTRAP, z nichž někteří byli předem nebo současně léčeni intravenózními bisfosfonáty, pro které je ONJ identifikované riziko. Zvýšené opatrnosti je zapotřebí v případě současného či sekvenčního podávání přípravku ZALTRAP a intravenózních bisfosfonátů.

Invazivní stomatologické zákroky jsou také identifikovaný rizikový faktor. Před počátkem léčby přípravkem ZALTRAP má být zváženo zubní vyšetření a vhodné preventivní zubní ošetření.

U pacientů léčených přípravkem ZALTRAP, kteří užívali nebo užívají intravenózní bisfosfonáty, nemají být, pokud je to možné, prováděny invazivní stomatologické zákroky (viz bod 4.8).

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES)

V pivotní studii fáze III zahrnující pacienty s mCRC nebyl hlášen výskyt PRES. V jiných studiích byl výskyt PRES hlášen u pacientů léčených afliberceptem v monoterapii a v kombinaci s jinými chemoterapiemi (viz bod 4.8).

PRES se může projevit v podobě změn duševního stavu, epileptických záchvatů, nauzey, zvracení, bolesti hlavy nebo poruch vidění. Diagnózu PRES je třeba potvrdit vyšetřením mozku magnetickou rezonancí (MRI).

U pacientů, u nichž dojde k rozvoji PRES, se má aflibercept vysadit (viz bod 4.2).

Starší pacienti

U starších pacientů ve věku ≥ 65 let bylo zvýšené riziko průjmu, závratí, astenie, úbytku tělesné hmotnosti a dehydratace. Aby bylo možno rychle zjistit a léčit známky a příznaky průjmu a dehydratace a minimalizovat potenciální riziko, doporučuje se tyto pacienty pečlivě monitorovat (viz bod 4.8).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin léčených afliberceptem je k dispozici jen velmi omezené množství údajů. U afliberceptu není zapotřebí úprava dávkování (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Výkonnostní stav a komorbidity

Pacienti, kteří mají ECOG výkonnostní stav ≥ 2 nebo trpí významnými komorbiditami, mohou mít vyšší riziko špatného klinického výsledku, a je zapotřebí pečlivě monitorovat kvůli časnému zhoršení klinického stavu.

Intravitreální použití mimo schválené indikace (off-label)

Přípravek ZALTRAP je hyperosmotický roztok, který svým složením není kompatibilní s nitroočním prostředím. Přípravek ZALTRAP se nesmí podávat formou intravitreální injekce (viz bod 4.3).

Přípravek ZALTRAP obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje až 22 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Populační farmakokinetická analýza a srovnání mezi studiemi neodhalily žádnou farmakokinetickou lékovou interakci mezi afliberceptem a režimem FOLFIRI.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Je třeba informovat ženy ve fertilním věku, že by během léčby přípravkem ZALTRAP neměly otěhotnět, a poučit je o potenciálním nebezpečí pro plod. Ženy ve fertilním věku a plodní muži mají používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a minimálně 6 měsíců po poslední dávce léku.

Těhotenství

O použití afliberceptu u těhotných žen neexistují žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že angiogeneze má zásadní význam pro fetální vývoj, může inhibice angiogeneze po podání přípravku ZALTRAP vést k nežádoucím účinkům na těhotenství. Přípravek ZALTRAP smí být použit, pouze pokud potenciální přínos odůvodňuje potenciální riziko v těhotenství. Jestliže pacientka otěhotní během používání přípravku ZALTRAP, musí být informována o potenciálním nebezpečí pro vyvíjející se plod.

Kojení

Dosud nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily vliv přípravku ZALTRAP na tvorbu mateřského mléka, jeho přítomnost v mateřském mléce nebo jeho účinky na kojené děti.

Není známo, zda je aflibercept vylučován do mateřského mléka. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Při rozhodování o tom, zda přerušit kojení nebo vysadit/nezahájit léčbu přípravkem ZALTRAP, je nutno vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a přínos terapie pro ženu.

Fertilita

Na základě studií u opic je pravděpodobné, že během léčby afliberceptem dojde k postižení fertility mužů i žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ZALTRAP nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vyskytnou-li se u pacientů příznaky, které budou mít vliv na jejich zrak nebo koncentraci nebo na jejich reakční schopnosti, je třeba pacientům doporučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku ZALTRAP v kombinaci s režimem FOLFIRI byla hodnocena u 1216 pacientů dříve léčených pro metastazující kolorektální karcinom, z nichž bylo 611 pacientů léčeno přípravkem ZALTRAP v dávce 4 mg/kg jednou za dva týdny (jeden cyklus) a 605 pacientů bylo léčeno kombinací placebo/FOLFIRI ve studii fáze III. Pacienti absolvovali v mediánu 9 cyklů léčby režimem ZALTRAP/FOLFIRI.

Nejčastější nežádoucí účinky (všechny stupně závažnosti, $\geq 20\%$ výskyt) hlášené s četností výskytu alespoň o 2 % vyšší pro režim ZALTRAP/FOLFIRI oproti kombinaci placebo/FOLFIRI, byly v pořadí dle klesající četnosti: leukopenie, průjem, neutropenie, proteinurie, zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), stomatitida, únava, trombocytopenie, zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), hypertenze, pokles tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu, epistaxe, bolest břicha, dysfonie, zvýšení sérového kreatininu a bolest hlavy (viz tabulka 1).

Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3–4 ($\geq 5\%$ výskyt) hlášené s četností výskytu alespoň o 2 % vyšší pro režim ZALTRAP/FOLFIRI oproti kombinaci placebo/FOLFIRI byly v pořadí klesající četnosti: neutropenie, průjem, hypertenze, leukopenie, stomatitida, únava, proteinurie a astenie (viz tabulka 1).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky vedoucí k trvalému ukončení léčby u $\geq 1\%$ pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI byly cévní poruchy (3,8 %) včetně hypertenze (2,3 %), infekce (3,4 %), astenie/únava (1,6 %, 2,1 %), průjem (2,3 %), dehydratace (1 %), stomatitida (1,1 %), neutropenie (1,1 %), proteinurie (1,5 %) a plicní embolie (1,1 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky a laboratorní abnormality hlášené u pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI oproti pacientům léčeným režimem placebo/FOLFIRI jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů a kategorií četnosti MedDRA. Nežádoucí účinky v tabulce 1 jsou definovány jako nežádoucí klinické reakce nebo laboratorní abnormality s $\geq 2\%$ vyšší incidencí (všech stupňů) ve skupině léčené afliberceptem ve srovnání se skupinou léčenou placebem v mCRC studii, a to včetně účinků, které toto kritérium nespĺňují, ale jsou konzistentní s anti-VEGF třídou a byly pozorovány v jakékoli studii s afliberceptem. Intenzita nežádoucích účinků je odstupňována podle kritérií NCI CTC verze 3.0 (grade $\geq 3 = G \geq 3$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou odvozeny ze všech stupňů závažnosti a definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 - Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI ve studii mCRC

Třídy orgánových systémů Kategorie četnosti	Nežádoucí účinky	
	Všechny stupně závažnosti	Stupeň ≥ 3
Infekce a infestace		
Velmi časté	Infekce (1)	Infekce (1)
Časté	Neutropenická infekce/sepse (1) Infekce močových cest Nazofaryngitida	Neutropenická infekce/sepse (1)
Méně časté		Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému		
Velmi časté	Leukopenie (2) Neutropenie (1),(2) Trombocytopenie (2)	Leukopenie (2) Neutropenie (2)
Časté	Febrilní neutropenie	Febrilní neutropenie Trombocytopenie (2)
Poruchy imunitního systému		
Časté	Hypersenzitivita (1)	
Méně časté		Hypersenzitivita (1)
Poruchy metabolismu a výživy		
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu Snížení tělesné hmotnosti	
Časté	Dehydratace (1)	Dehydratace (1) Snížená chuť k jídlu Snížení tělesné hmotnosti
Srdeční poruchy		
Méně časté	Srdeční selhání	
Vzácné	Snížená ejekční frakce	
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Bolest hlavy	
Časté		Bolest hlavy
Méně časté	PRES (1), (4)	PRES (1), (4)
Cévní poruchy		
Velmi časté	Hypertenze (1) Hemoragie (1)	Hypertenze
Časté	Arteriální tromboembolie (1) Žilní tromboembolie (1)	Arteriální tromboembolie (1) Žilní tromboembolie (1) Hemoragie (1)
Není známo	Aneurysmata a arteriální disekce	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Velmi časté	Dyspnoe Epistaxe Dysfonie	

Třídy orgánových systémů Kategorie četnosti	Nežádoucí účinky	
	Všechny stupně závažnosti	Stupeň ≥ 3
Časté	Orofaryngeální bolest Rinorea	
Méně časté		Dyspnoe Epistaxe Dysfonie Orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	Průjem (1) Stomatitida Bolest břicha Bolest v epigastriu	Průjem (1) Stomatitida
Časté	Krvácení z konečníku Fistula (1) Aftózní stomatitida Hemoroidy Proktalgie Bolest zubů	Bolest břicha Bolest v epigastriu
Méně časté	GI perforace (1)	GI perforace (1) Krvácení z konečníku Fistula (1) Aftózní stomatitida Proktalgie
Poruchy jater a žlučových cest		
Velmi časté	Zvýšení AST (2) Zvýšení ALT (2)	
Časté		Zvýšení AST (2) Zvýšení ALT (2)
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Velmi časté	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie	
Časté	Hyperpigmentace kůže	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie
Méně časté	Zhoršené hojení ran (1)	Zhoršené hojení ran (1)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Méně časté	Osteonekróza čelisti (ONJ)	
Poruchy ledvin a močových cest		
Velmi časté	Proteinurie (1),(3) Zvýšení hladiny kreatininu v séru	
Časté		Proteinurie (1),(3)

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	
	Všechny stupně závažnosti	Stupeň ≥ 3
Kategorie četnosti		
Méně časté	Nefrotický syndrom (1) Trombotická mikroangiopatie (1)	Nefrotický syndrom (1) Trombotická mikroangiopatie (1)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Velmi časté	Astenické stavy	Astenické stavy
<p>Poznámka: Nežádoucí účinky jsou hlášeny podle databáze MedDRA verze MedDRA 13.1 a stupeň závažnosti je uveden dle klasifikace NCI CTC verze 3.0</p> <p>(1) Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ v tomto bodě</p> <p>(2) Na základě laboratorních hodnot (procentuální podíl u pacientů s laboratorním vyšetřením)</p> <p>(3) Kompilace klinických a laboratorních dat</p> <p>(4) Nebylo hlášeno v mCRC studii, nicméně PRES byl hlášen u pacientů léčených afliberceptem v monoterapii v jiných studiích a v kombinaci s chemoterapiemi jinými než FOLFIRI</p>		

V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC se u $\geq 20\%$ pacientů vyskytly následující nežádoucí účinky: anémie, nauzea, zvracení, zácpa, alopecie, zvýšení alkalické fosfatázy a hyperbilirubinémie. Výskyt těchto nežádoucích účinků byl srovnatelný mezi oběma skupinami a rozdíl mezi skupinami nepřekročil $\geq 2\%$ výskytu pro režim ZALTRAP/FOLFIRI.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hemoragie

U pacientů léčených přípravkem ZALTRAP bylo popsáno zvýšené riziko hemoragie, včetně závažných a někdy fatálních krvácivých příhod. V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC byly epizody krvácení/hemoragie (všech stupňů) hlášeny u 37,8 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI oproti 19,0 % u pacientů léčených režimem placebo/FOLFIRI. Nejčastěji hlášenou formou krvácení byla drobná (stupeň 1-2) epistaxe, která se vyskytla u 27,7 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI. Krvácení stupně 3-4, včetně GI krvácení, hematurie a krvácení po výkonu bylo hlášeno u 2,9 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI oproti 1,7 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. V ostatních studiích se u pacientů léčených přípravkem ZALTRAP vyskytly případy závažného intrakraniálního krvácení a plicního krvácení/hemoptýzy, včetně fatálních příhod (viz bod 4.4).

Gastrointestinální perforace

U pacientů léčených přípravkem ZALTRAP byly hlášeny případy GI perforace, včetně fatální GI perforace. V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC byla hlášena GI perforace (všech stupňů) u 3 ze 611 pacientů (0,5 %) léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 3 ze 605 pacientů (0,5 %) léčených kombinací placebo/FOLFIRI. GI perforace stupně 3-4 se vyskytla u všech 3 pacientů (0,5%) léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 2 pacientů (0,3 %) léčených kombinací placebo/FOLFIRI. V rámci tří (3) placebem kontrolovaných klinických studií fáze III (populace s kolorektálním karcinómem, karcinómem pankreatu a plic) byl výskyt GI perforace (všech stupňů) 0,8 % u pacientů léčených přípravkem ZALTRAP a 0,3 % u pacientů užívajících placebo. GI perforace stupně 3-4 se vyskytla u 0,8 % pacientů léčených přípravkem ZALTRAP a u 0,2 % pacientů užívajících placebo (viz bod 4.4).

Vznik píštěle

U pacientů léčených přípravkem ZALTRAP byl hlášen vznik píštěle s postižením GIT i mimo GIT. V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC byl hlášen vznik píštěle (anální, enterovesikální, enterokutánní, kolovaginální, intestinální) u 9 z 611 pacientů (1,5 %) léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 3 z 605 pacientů (0,5 %) léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Ke vzniku GI píštěle stupně 3 došlo u 2 pacientů léčených přípravkem ZALTRAP (0,3 %) a u 1 pacienta užívajícího placebo (0,2 %). Ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III (populace s kolorektálním karcinómem, karcinómem pankreatu a plic) byla incidence píštěle (všech stupňů)

1,1 % u pacientů léčených přípravkem ZALTRAP a 0,2 % u pacientů léčených placebem. Píštěl stupně 3-4 se vyskytla u 0,2 % pacientů léčených přípravkem ZALTRAP a u 0,1 % pacientů s placebem (viz bod 4.4).

Hypertenze

V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC byla hlášena hypertenze (všech stupňů) u 41,2 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 10,7 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. U pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI bylo pozorováno zvýšené riziko hypertenze stupně 3-4 (včetně hypertenze a jednoho případu esenciální hypertenze). Hypertenze stupně 3 (vyžadující úpravu stávající antihypertenzní terapie nebo léčbu kombinací dvou a více přípravků) byla hlášena u 1,5 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI a u 19,1 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI. Hypertenze stupně 4 (hypertenzní krize) byla hlášena u 1 pacienta (0,2 %) léčeného režimem ZALTRAP/FOLFIRI. V rámci pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI, u nichž se vyvinula hypertenze stupně 3-4, došlo v 54 % případů k nástupu hypertenze během prvních dvou cyklů léčby (viz bod 4.4).

Trombotické a embolické příhody

Arteriální tromboembolické příhody

V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC byl hlášen výskyt ATE (včetně tranzitorní ischemické ataky, cévní mozkové příhody, anginy pectoris, intrakardiálního trombu, infarktu myokardu, arteriální embolie a ischemické kolitidy) u 2,6 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 1,5 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. ATE stupně 3-4 se vyskytla u 11 pacientů (1,8 %) léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 3 pacientů (0,5 %) léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III (populace s kolorektálním karcinomem, karcinomem pankreatu a plic) byla incidence ATE (všech stupňů) 2,3 % u pacientů léčených přípravkem ZALTRAP a 1,7 % u pacientů léčených placebem. ATE stupně 3-4 se vyskytla u 1,7 % pacientů léčených přípravkem ZALTRAP a u 1,0 % pacientů s placebem (viz bod 4.4).

Žilní tromboembolické příhody

Mezi žilní tromboembolické příhody (VTE) patří hluboká žilní trombóza a plicní embolie. V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC byly hlášeny VTE všech stupňů u 9,3 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 7,3 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. VTE stupně 3-4 se vyskytly u 7,9 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 6,3 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Plicní embolie se vyskytla u 4,6 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 3,5 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. V rámci tří placebem kontrolovaných klinických studií fáze III (populace s kolorektálním, pankreatickým a plicním karcinomem) byl výskyt VTE (všech stupňů) 7,1 % u pacientů léčených přípravkem ZALTRAP a 7,1 % u pacientů užívajících placebo.

Proteinurie

V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC byl hlášen výskyt proteinurie (kompilovaný z klinických a laboratorních údajů) u 62,2 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI oproti 40,7 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Proteinurie stupně 3-4 se vyskytla u 7,9 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI oproti 1,2 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Nefrotický syndrom se vyskytl u 2 pacientů (0,5 %) léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a nebyl zaznamenán u žádného z pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. U jednoho pacienta léčeného režimem ZALTRAP/FOLFIRI byla zjištěna proteinurie a hypertenze a diagnostikována trombotická mikroangiopatie (TMA). Ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III (populace s kolorektálním karcinomem, karcinomem pankreatu a plic), byla incidence nefrotického syndromu 0,5 % u pacientů léčených přípravkem ZALTRAP a 0,1 % u pacientů léčených placebem. (viz bod 4.4).

Neutropenie a neutropenické komplikace

V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC byla hlášena neutropenie (všech stupňů) u 67,8 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 56,3 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Neutropenie stupně 3-4 byla pozorována u 36,7 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI oproti 29,5 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Nejčastější

neutropenickou komplikací stupně 3-4 byl výskyt febrilní neutropenie u 4,3 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI oproti 1,7 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Neutropenická infekce/sepsis stupně 3-4 se vyskytla u 1,5 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 1,2 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI (viz bod 4.4).

Infekce

U pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI byla zaznamenána vyšší četnost výskytu infekcí (46,2 %, všechny stupně závažnosti; 12,3 %, stupeň 3-4) než u pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI (32,7 %, všechny stupně závažnosti; 6,9 %, stupeň 3-4), a to včetně infekcí močových cest, nazofaryngitidy, infekcí horních cest dýchacích, pneumonie, infekce v místě zavedení katetru a zubní infekce.

Průjem a dehydratace

V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC byl pozorován průjem (všech stupňů) u 69,2 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 56,5 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Dehydratace (všech stupňů) byla pozorována u 9,0 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 3,0 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Průjem stupně 3-4 byl hlášen u 19,3 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI oproti 7,8 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Dehydratace stupně 3-4 byla hlášena u 4,3 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI oproti 1,3 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce

V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce u 0,3 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI oproti 0,5 % pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI (viz bod 4.4).

Zhoršené hojení ran

Léčba přípravkem ZALTRAP je spojena s možností zhoršeného hojení ran (dehiscence rány, anastomotický leak). V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC bylo hlášeno zhoršené hojení ran u 3 pacientů (0,5 %) léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a u 5 pacientů (0,8 %) léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Zhoršené hojení ran stupně 3 bylo hlášeno u 2 pacientů (0,3 %) léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI a nebylo hlášeno u žádného z pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI. Ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III (populace s kolorektálním karcinomem, karcinomem pankreatu a plic) byla incidence zhoršeného hojení ran (všech stupňů) 0,5 % u pacientů léčených přípravkem ZALTRAP a 0,4 % u pacientů léčených placebem. Zhoršené hojení ran stupně 3-4 se vyskytl u 0,2 % pacientů léčených přípravkem ZALTRAP a u pacientů s placebem se nevyskytlo (viz bod 4.4).

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES)

V pivotní studii fáze III zahrnující pacienty s mCRC nebyl hlášen výskyt PRES. V jiných studiích byl výskyt PRES hlášen u pacientů léčených přípravkem ZALTRAP v monoterapii (0,5 %) a v kombinaci s jinými chemoterapiemi (viz bod 4.4).

Další nežádoucí účinky a laboratorní abnormality byly hlášeny s $\geq 5\%$ rozdílem (všechny stupně) u pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI oproti kombinaci placebo/FOLFIRI

Následující nežádoucí účinky a laboratorní abnormality byly hlášeny s $\geq 5\%$ rozdílem (všechny stupně) u pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI oproti kombinaci placebo/FOLFIRI (v pořadí dle klesající četnosti): leukopenie (78,3 % vs. 72,4 % všechny stupně závažnosti; 15,6 % vs. 12,2 % stupeň 3-4), zvýšení AST (57,5 % vs. 50,2 % všechny stupně závažnosti; 3,1 % vs. 1,7 % stupeň 3-4), stomatitida (50,1 % vs. 32,9 % všechny stupně závažnosti; 12,8 % vs. 4,6 % stupeň 3-4), únava (47,8 % vs. 39,0 % všechny stupně závažnosti; 12,6 % vs. 7,8 % stupeň 3-4), trombocytopenie (47,4 % vs. 33,8 % všechny stupně závažnosti; 3,3 % vs. 1,7 % stupeň 3-4), zvýšení ALT (47,3 % vs. 37,1 % všechny stupně závažnosti; 2,7 % vs. 2,2 % stupeň 3-4), snížená chuť k jídlu (31,9 % vs. 23,8 % všechny stupně závažnosti; 3,4 % vs. 1,8 % stupeň 3-4), pokles tělesné hmotnosti (31,9 % vs. 14,4 % všechny stupně závažnosti; 2,6 % vs. 0,8 % stupeň 3-4), dysfonie (25,4 % vs. 3,3 % všechny stupně závažnosti; 0,5 % vs. 0 stupeň 3-4), bolest hlavy (22,3 % vs. 8,8 % všechny stupně závažnosti; 1,6 % vs. 0,3 % stupeň 3-4), astenie (18,3 % vs. 13,2 % všechny stupně závažnosti; 5,1 % vs. 3,0 % stupeň 3-4), syndrom palmoplantární erytrodysestezie (11,0 % vs. 4,3 % všechny stupně závažnosti; 2,8 % vs. 0,5 % stupeň 3-4) a hyperpigmentace (8,2 % vs. 2,8 % všechny stupně závažnosti; 0 vs. 0 stupeň 3-4).

Pediatrická populace

Bezpečnost v pediatrické populaci dosud nebyla stanovena.

Jiné zvláštní populace

Starší pacienti

Z celkového počtu 611 pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI v pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC bylo 172 (28,2 %) pacientů ve věku ≥ 65 a < 75 let a 33 pacientů (5,4 %) ve věku ≥ 75 let. U starších pacientů (≥ 65 let věku) může existovat vyšší pravděpodobnost nežádoucích účinků. Výskyt průjmu, závratí, astenie, poklesu tělesné hmotnosti a dehydratace byl u starších pacientů vyšší o $\geq 5\%$ než u mladších pacientů. Starší pacienty je třeba pečlivě sledovat kvůli rozvoji průjmu a potenciální dehydratace (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Ve skupině pacientů léčených přípravkem ZALTRAP byl výskyt nežádoucích účinků u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin na počátku léčby ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III (N=352) srovnatelný s výskytem u pacientů bez poruchy funkce ledvin (N=642). Na počátku léčby byl přípravek ZALTRAP podán jen omezenému počtu pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (N=49). Výskyt jiných než renálních příhod v této skupině pacientů byl obecně srovnatelný u pacientů s poruchou funkce ledvin i u pacientů bez poruchy funkce ledvin, kromě $> 10\%$ vyšší incidence dehydratace (všech stupňů závažnosti) (viz bod 4.4).

Imunogenita

Stejně jako u všech ostatních terapeutických proteinů existuje i u přípravku ZALTRAP možnost imunogenity.

V celkovém měřítku v rámci všech studií v oblasti klinické onkologie byl v testu protilátek proti léčivu (ADA) pozorován obdobný výskyt reakcí s nízkým titrem protilátek proti léčivu (post baseline) jak u pacientů léčených placebem (3,3 %), tak i u pacientů léčených přípravkem ZALTRAP (3,8 %).

Vysoké titry protilátek proti afliberceptu nebyly detekovány u žádného pacienta. V testu neutralizačních protilátek byl výsledek pozitivní u 17 pacientů léčených přípravkem ZALTRAP (1,6 %) a u dvou pacientů léčených placebem (0,2 %). V pivotní studii zahrnující pacienty s mCRC byl pozorován vyšší výskyt pozitivních odpovědí v testu protilátek proti léčivu (ADA) u pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4 %)] než u pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5 %)]. Četnost pozitivních výsledků v testu neutralizačních protilátek v rámci pivotní studie pacientů s mCRC byla rovněž vyšší u pacientů léčených kombinací placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38 %)] než u pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19 %)]. U pacientů pozitivních v testu imunogenicity nebyl pozorován vliv na farmakokinetický profil afliberceptu.

Vzhledem k podobným výsledkům stanovení ADA u pacientů léčených placebem resp. přípravkem ZALTRAP je skutečná imunogenicitu přípravku ZALTRAP podle uvedených testů pravděpodobně nadhodnocena.

Údaje o imunogenicitě jsou silně závislé na citlivosti a specifitě stanovení. Pozorovaný výskyt pozitivitu na protilátky v daném stanovení může být navíc ovlivněn několika faktory, včetně zacházení se vzorkem, načasování odběru vzorků, souběžné léčby a základního onemocnění. Srovnání mezi četností výskytu protilátek proti přípravku ZALTRAP a četností výskytu protilátek proti jiným přípravkům může být z těchto důvodů zavádějící.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Informace o bezpečnosti afliberceptu podávaného v dávkách převyšujících 7 mg/kg jednou za 2 týdny nebo 9 mg/kg jednou za 3 týdny nejsou k dispozici. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky při těchto dávkách byly obdobné jako při terapeutických dávkách.

Při předávkování přípravkem ZALTRAP neexistuje žádné specifické antidotum. Případy předávkování je třeba řešit vhodnými podpůrnými prostředky, zejména z hlediska monitorování a léčby hypertenze a proteinurie. Pacient musí zůstat pod pečlivým dohledem a musí být sledován výskyt případných nežádoucích účinků (viz bod 4.8).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX44

Mechanismus účinku

Vaskulární endoteliální růstový faktor A a B (VEGF-A, VEGF-B) a placentární růstový faktor (PlGF) patří do rodiny angiogenních faktorů VEGF, které působí jako silné mitogenní a chemotaktické faktory a faktory cévní permeability pro endoteliální buňky. VEGF-A působí prostřednictvím dvou receptorových tyrosinkináz VEGFR-1 a VEGFR-2, které jsou přítomny na povrchu endoteliálních buněk. PlGF a VEGF-B se vážou pouze na VEGFR-1, který je rovněž přítomen na povrchu leukocytů. Nadměrná aktivace těchto receptorů faktorem VEGF-A může vést k patologické neovaskularizaci a nadměrné vaskulární permeabilitě. PlGF je rovněž spojen s patologickou neovaskularizací a recruitmentem zánětlivých buněk do nádorů.

Aflibercept, označovaný ve vědecké literatuře též jako VEGF TRAP, je rekombinantní fúzní protein, který se skládá z VEGF-vazebných částí tvořených extracelulárními doménami lidských VEGF receptorů 1 a 2 fúzovaných k Fc části lidského IgG1. Aflibercept se vyrábí technologií rekombinantní DNA v savčím expresním systému s linií ovariálních buněk křečička čínského (CHO-K1). Aflibercept je dimerní glykoprotein s molekulární hmotností proteinové části 97 kilodaltonů (kDa); glykosylace zvyšuje celkovou molekulární hmotnost o 15 % na hodnotu 115 kDa.

Aflibercept působí jako solubilní „decoy“ receptor, který váže VEGF-A s vyšší afinitou než přirozené receptory, stejně jako příbuzné ligandy PlGF a VEGF-B. Aflibercept působí jako lapač ligandů (ligand trap), a tím brání vazbě endogenních ligandů na jejich kognitivní receptory, čímž blokuje signální dráhy zprostředkované receptorem.

Aflibercept blokuje aktivaci VEGF receptorů a proliferaci endoteliálních buněk, a tím inhibuje růst nových cév, které zásobují nádor kyslíkem a živinami.

Aflibercept se váže na lidský VEGF-A (rovnovážná disociační konstanta $K_D = 0,5$ pM pro VEGF-A₁₆₅ a 0,36 pM pro VEGF-A₁₂₁), na lidský PlGF ($K_D = 39$ pM pro PlGF-2) a lidský VEGF-B ($K_D = 1,92$ pM) za vzniku stabilního inertního komplexu, který nemá detekovatelnou biologickou aktivitu.

Farmakodynamické účinky

Podání afliberceptu myším s nádorovým xenotransplantátem nebo alotransplantátem inhibovalo růst různých typů nádorů.

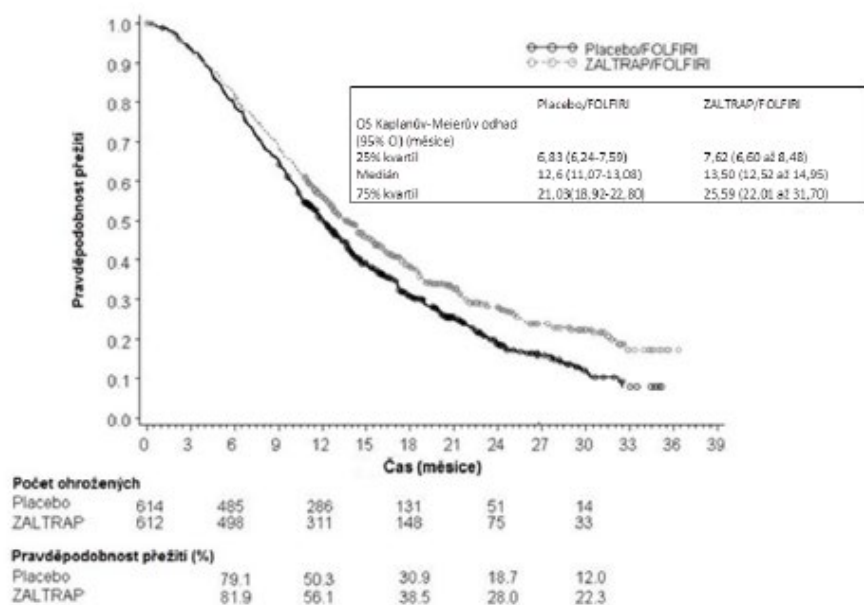
Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku ZALTRAP byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli dříve léčeni terapií na bázi oxaliplatinu s předchozí léčbou bevacizumabem nebo bez bevacizumabu. Celkem 1 226 pacientů bylo randomizováno (v poměru 1:1) buď k léčbě přípravkem ZALTRAP (N = 612; 4 mg/kg formou jednododinové intravenózní infuze v den 1) nebo k podání placeba (N = 614), v kombinaci s režimem fluoruracil plus irinotekan [FOLFIRI: irinotekan 180 mg/m² formou intravenózní infuze po dobu 90 minut a kyselina folinová (DL racemická směs) 400 mg/m² formou intravenózní infuze po dobu 2 hodin ve stejnou dobu v den 1 za použití Y-linky, s následným podáním intravenózního bolusu FU v dávce 400 mg/m², po kterém následoval FU 2400 mg/m² formou kontinuální intravenózní infuze po dobu 46 hodin]. Léčebný cyklus byl v obou skupinách opakován každé dva týdny. Pacienti byli léčeni až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití. Rozřazení do léčebných skupin bylo stratifikováno podle parametru stavu výkonnosti (performance status) dle ECOG (0 vs. 1 vs. 2) a podle předchozí terapie bevacizumabem (ano nebo ne).

Demografické parametry v léčebných skupinách byly dobře vyváženy (věk, rasa, ECOG performance status a předchozí léčba bevacizumabem). Z celkového počtu 1226 pacientů randomizovaných do studie činil medián věku 61 let; 58,6 % zařazených byli muži; 97,8 % zařazených mělo vstupní ECOG performance status (PS) 0 nebo 1, a 2,2 % měla vstupní ECOG performance status (PS) = 2. Z 1226 randomizovaných pacientů užívalo celkem 89,4 % pacientů léčených režimem placebo/FOLFIRI a 90,2 % pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI v minulosti kombinovanou terapii na bázi oxaliplatinu z důvodu metastazujícího/pokročilého onemocnění. Přibližně 10 % pacientů (10,4 % pacientů léčených režimem placebo/FOLFIRI a 9,8 pacientů léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI) bylo dříve léčeno adjuvantní chemoterapií na bázi oxaliplatinu a vykázalo progresi do 6 měsíců nebo 6 měsíců po dokončení adjuvantní chemoterapie. Režimy na bázi oxaliplatinu byly podávány v kombinaci s bevacizumabem u 373 pacientů (30,4 %).

Výsledky celkové účinnosti pro režim ZALTRAP/FOLFIRI v porovnání s režimem placebo/FOLFIRI jsou shrnuty na obrázku 1 a v tabulce 2.

Obrázek 1 – Celkové přežití (měsíce) – Kaplan-Meierovy křivky dle léčebných skupin – ITT populace



Tabulka 2 - Hlavní cílové parametry účinnosti^a – ITT populace

	Placebo/FOLFIRI (N = 614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 612)
OS		
Počet příhod úmrtí, n (%)	460 (74,9 %)	403 (65,8 %)
Medián doby celkového přežití (95 % CI) (měsíce)	12,06 (11,07 až 13,08)	13,50 (12,52 až 14,95)
Stratifikovaný poměr rizik (95 % CI)		0,817 (0,714 až 0,935)
Stratifikovaná p-hodnota log-rank testu		0,0032
PFS^b		
Počet příhod, n (%)	454 (73,9 %)	393 (64,2 %)
Medián doby PFS (95 % CI) (měsíce)	4,67 (4,21 až 5,36)	6,90 (6,51 až 7,20)
Stratifikovaný poměr rizik (95 % CI)		0,758 (0,661 až 0,869)
Stratifikovaná p-hodnota log-rank testu		0,00007
Celkový výskyt odpovědi (CR+PR) (95 % CI) (%) ^c	11,1 (8,5 až 13,8)	19,8 (16,4 až 23,2)
Stratifikovaná p-hodnota podle Cochran-Mantel-Haenszelova testu		0,0001

^a Stratifikace dle ECOG performance status (0 vs. 1 vs. 2) a předchozí léčby bevacizumabem (ano vs. ne).

^b PFS (na základě hodnocení nádoru výborem IRC): Práh významnosti nastavena na 0,0001

^c Celkový objektivní výskyt odpovědi podle IRC

Byly provedeny analýzy OS a PFS podle stratifikačních faktorů. U pacientů léčených bevacizumabem byl hlášen numericky nižší léčebný efekt na OS při léčbě režimem ZALTRAP/FOLFIRI při srovnání s pacienty bez předchozí expozice bevacizumabu, bez jakéhokoli důkazu heterogenity léčebného účinku (nesignifikantní test interakce). Výsledky podle předchozí expozice bevacizumabu jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3 - OS a PFS podle předchozí expozice bevacizumabu^a – ITT populace

	Placebo/FOLFIRI (N = 614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 612)
OS		
Pacienti s předchozí léčbou bevacizumabem (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Medián OS (95 % CI) (měsíce)	11,7 (9,96 až 13,77)	12,5 (10,78 až 15,47)
Poměr rizik (95% CI)		0,862 (0,676 až 1,100)
Pacienti bez předchozí léčby bevacizumabem (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Medián OS (95 % CI) (měsíce)	12,4 (11,17 až 13,54)	13,9 (12,72 až 15,64)
Poměr rizik (95 % CI)		0,788 (0,671 až 0,925)
PFS		
Pacienti s předchozí léčbou bevacizumabem (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Medián PFS (95 % CI) (měsíce)	3,9 (3,02 až 4,30)	6,7 (5,75 až 8,21)
Poměr rizik (95 % CI)		0,661 (0,512 až 0,852)
Pacienti bez předchozí léčby bevacizumabem (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Medián PFS (95 % CI) (měsíce)	5,4 (4,53 až 5,68)	6,9 (6,37 až 7,20)
Poměr rizik (95 % CI)		0,797 (0,679 až 0,936)

^a zjištěno pomocí IVRS

Rovněž byly provedeny analýzy OS a PFS podle ECOG PS. Poměr rizika (95 % CI) přežití bez progresu činil 0,76 (0,761 až 0,91) pro ECOG performance status = 0 a 0,75 (0,61 až 0,92) pro ECOG performance status = 1.

Post-hoc analýzy, z nichž byli vyloučeni pacienti s progresí během nebo do 6 měsíců podávání adjuvantní terapie, provedené u pacientů s předchozí léčbou bevacizumabem nebo bez ní, jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4 – Následné (post-hoc) analýzy včetně adjuvantního podání ^{a, b}

	Placebo/FOLFIRI (N = 550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 552)
Pacienti s předchozí léčbou bevacizumabem s vyloučením pouze adjuvantního podání (n (%))	179 (32,5%)	177 (32,1%)
Medián OS (95 % CI) (měsíce)	11,7 (9,66 až 13,27)	13,8 (11,01 až 15,87)
Poměr rizik (95 % CI)		0,812 (0,634 až 1,042)
Medián PFS (95 % CI) (měsíce)	3,9 (3,02 až 4,30)	6,7 (5,72 až 8,21)
Poměr rizik (95 % CI)		0,645 (0,498 až 0,835)
Pacienti bez předchozí léčby bevacizumabem s vyloučením pouze adjuvantního podání (n (%))	371 (67,5 %)	375 (67,9 %)
Medián celkového přežití (95 % CI) (měsíce)	12,4 (11,17 až 13,54)	13,7 (12,71 až 16,03)
Poměr rizik (95 % CI)		0,766 (0,645 až 0,908)
Medián PFS (95% CI) (měsíce)	5,3 (4,50 až 5,55)	6,9 (6,24 až 7,20)
Poměr rizik (95 % CI)		0,777 (0,655 až 0,921)

^a zjištěno pomocí IVRS

OS^b v ITT populaci bez pacientů, u nichž došlo k progresi během nebo do 6 měsíců podávání adjuvantní terapie, prokázaly HR (95 % CI) 0,78 (0,68 až 0,90) [medián OS (95 % CI) ve skupině placebo/FOLFIRI 11,9 měsíce (10,88 až 13,01) a ve skupině ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 měsíce (12,68 až 15,44)]

Další podskupinové analýzy celkového přežití a přežití bez progresu podle věku (< 65; ≥ 65), pohlaví, předchozí léčby bevacizumabem, ECOG performance status 0 a 1, přítomnosti pouze jaterních metastáz, hypertenze v anamnéze a počtu postižených orgánů byl prokázán léčebný účinek ve prospěch režimu ZALTRAP/FOLFIRI oproti režimu placebo/FOLFIRI.

V analýze celkového přežití podle podskupin byl v rámci celkové populace pozorován konzistentní přínos u pacientů ve věku < 65 let a ≥ 65 let, léčených režimem ZALTRAP/FOLFIRI.

Ve studii VELOUR byla provedena exploratorní analýza biomarkerů, včetně analýzy mutace RAS u 482 z 1226 pacientů (n = 240 aflibercept, 242 placebo). U pacientů s tumorem RAS divokého typu (wild type RAS) byl poměr rizika (HR; 95 % CI) pro celkové přežití (OS) 0,7 (0,5 – 1,0) s mediánem přežití 16,0 měsíců pro pacienty léčené afliberceptem a 11,7 měsíce pro pacienty léčené placebem. Odpovídající data u pacientů s tumorem mutantního typu RAS ukázala poměr rizika (HR) pro celkové přežití 0,9 (0,7 – 1,2) s mediánem celkového přežití 12,6 a 11,2 měsíce pro aflibercept resp. placebo. Tyto údaje mají exploratorní charakter a test statistické významnosti vyšel jako nevýznamný (nedostatek důkazů pro heterogenitu léčebného efektu mezi skupinami s RAS divokým typem a mutovaným RAS).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ZALTRAP u všech podskupin pediatrické populace u kolorektálního adenokarcinomu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Níže popsané farmakokinetické vlastnosti jsou do značné míry odvozeny z populační farmakokinetické analýzy dat získaných od 1507 pacientů s různými typy pokročilých malignit.

Absorpce

V předklinických modelech nádorových onemocnění biologicky aktivní dávky afliberceptu korelovaly s dávkami nezbytnými pro navození cirkulujících koncentrací volného afliberceptu navíc

k afliberceptu vázanému na VEGF. Cirkulující koncentrace afliberceptu vázaného na VEGF se zvyšují s dávkou afliberceptu, dokud nedojde k navázání na většinu dostupného VEGF. Další zvyšování dávky afliberceptu vedlo k růstu koncentrací cirkulujícího volného afliberceptu v závislosti na velikosti dávky, ale jen k nevýraznému dalšímu zvyšování koncentrací afliberceptu vázaného na VEGF.

Přípravek ZALTRAP se podává pacientům intravenózně v dávce 4 mg/kg jednou za dva týdny, a po tuto dobu je přítomno více volného cirkulujícího afliberceptu než afliberceptu vázaného na VEGF.

Při použití režimu s doporučenou dávkou 4 mg/kg jednou za dva týdny se koncentrace volného afliberceptu dostala prakticky na rovnovážné hladiny do druhého cyklu léčby v podstatě bez akumulace (poměr akumulace 1,2 v rovnovážném stavu v porovnání s prvním podáním).

Distribuce

Distribuční objem volného afliberceptu v rovnovážném stavu je přibližně 8 litrů.

Biotransformace

U afliberceptu nebyly provedeny žádné metabolické studie, protože se jedná o protein. Lze předpokládat, že aflibercept je degradován na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminace

Volný aflibercept je primárně odstraňován navázáním na endogenní VEGF za vzniku stabilního inaktivního komplexu. Stejně jako u jiných velkých proteinů se předpokládá, že jak volný, tak i vázaný aflibercept bude metabolizován, byť pomaleji, dalšími biologickými mechanismy, jako je například proteolytické štěpení.

Při dávkách vyšších než 2 mg/kg činila clearance volného afliberceptu přibližně 1,0 l/den s terminálním poločasem 6 dnů.

Proteiny s vysokou molekulární hmotností nejsou odstraňovány renální cestou, proto se očekává, že renální eliminace afliberceptu bude minimální.

Linearita/nelinearita

Ve shodě s vysokoafinitní vazbou léku na cílový receptor vykazuje volný aflibercept rychlejší (nelineární) clearance v dávkách nižších než 2 mg/kg, pravděpodobně v důsledku vysokoafinitní vazby afliberceptu na endogenní VEGF. Lineární clearance pozorovaná v dávkovém rozmezí 2 až 9 mg/kg je pravděpodobně důsledkem nesaturovatelných biologických mechanismů eliminace, jako je katabolismus proteinů.

Jiné zvláštní populace

Starší pacienti

Věk neměl žádný účinek na farmakokinetiku volného afliberceptu.

Rasa

Populační analýza neprokázala žádný vliv rasové příslušnosti.

Pohlaví

Pohlaví bylo nejvýznamnější proměnnou při objasnění interindividuální variability z hlediska clearance a objemu volného afliberceptu, neboť clearance u mužů byla o 15,5 % a distribuční objem o 20,6 % vyšší než u žen. Kvůli dávkování dle tělesné hmotnosti nemají tyto rozdíly vliv na expozici a není nutné upravovat dávku v závislosti na pohlaví.

Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost měla vliv na clearance a distribuční objem volného afliberceptu, který vyplýval z 29% nárůstu expozice afliberceptu u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 100 kg.

Porucha funkce jater

Doposud nebyly provedeny žádné formální studie s přípravkem ZALTRAP u pacientů s poruchou funkce jater. V populační farmakokinetické analýze dat získaných od 1507 pacientů s různými typy pokročilých malignit, kteří byli léčeni přípravkem ZALTRAP s chemoterapií nebo bez chemoterapie, bylo přípravkem ZALTRAP léčeno 63 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,0 \times - 1,5 \times$ ULN a jakákoli hodnota AST) a 5 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5 \times - 3 \times$ ULN a jakákoli hodnota AST). U těchto pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater nebyl zjištěn žádný vliv na clearance afliberceptu. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 3 \times$ ULN a jakákoli hodnota AST) nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce ledvin

Doposud nebyly provedeny žádné formální studie s přípravkem ZALTRAP u pacientů s poruchou funkce ledvin. Byla provedena populační farmakokinetická analýza údajů získaných od 1507 pacientů s různými typy pokročilých malignit, kteří byli léčeni přípravkem ZALTRAP s chemoterapií nebo bez chemoterapie. Tato populace zahrnovala: 549 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (CL_{CR} v rozmezí 50–80 ml/min), 96 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{CR} v rozmezí 30–50 ml/min) a 5 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Tato populační farmakokinetická analýza neodhalila žádné klinicky významné rozdíly v clearance nebo systémové expozici (AUC) volného afliberceptu u pacientů se středně těžkou a lehkou poruchou funkce ledvin při dávce 4 mg/kg přípravku ZALTRAP v porovnání s celkovou studovanou populací. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nelze činit žádné závěry vzhledem k velmi omezenému množství dostupných údajů. U několika málo pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byla expozice léku obdobná, jako u pacientů s normální funkcí ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologie a farmakologie u zvířat

Intravenózní podání afliberceptu makaku jávskému jednou týdně nebo jednou za dva týdny po dobu až 6 měsíců vedlo ke kostním změnám (účinky na růstovou destičku a axiální a apendikulární skelet), změnám nosní dutiny, ledvin, vaječníků a nadledvin. Většina nálezů týkajících se afliberceptu byla získána při nejnižší testovací dávce odpovídající plazmatické expozici podobné expozici pacientů při terapeutických dávkách. Většina účinků indukovaných afliberceptem byla reverzibilní po 5 měsících bez léku s výjimkou nálezů na skeletu a v nosní dutině. Většina nálezů byla považována za související s farmakologickou aktivitou afliberceptu.

Podání afliberceptu vedlo k prodlouženému hojení ran u králíků. V modelech kožní excize a incize v rozsahu celé tloušťky kůže vedlo podání afliberceptu k redukci fibrotické odpovědi, neovaskularizaci, epidermální hyperplazii/reepitelizaci a pevnosti v tahu. Aflibercept zvýšil krevní tlak u normotenzních hlodavců.

Kancerogeneze a mutagenese

Dosud nebyly provedeny žádné studie hodnotící kancerogenitu nebo mutagenitu afliberceptu.

Poruchy fertility

U zvířat nebyly provedeny žádné specifické studie s afliberceptem, které by hodnotily vliv na fertilitu. Výsledky ze studií hodnotících toxicitu po opakovaných dávkách však naznačují, že aflibercept má potenciál vyvolávat poruchy reprodukčních funkcí a fertility. U sexuálně dospělých samic makaka jávského byla prokázána inhibice ovariální funkce a vývoje folikulů. Zvířata rovněž ztratila normální menstruační cyklus. U sexuálně dospělých samců makaka jávského bylo pozorováno snížení motility spermií a zvýšení výskytu morfologických abnormalit spermií. V souvislosti s těmito účinky nebyly stanoveny žádné expoziční limity. Uvedené účinky byly plně reverzibilní do 8–18 týdnů po poslední injekci.

Reprodukční a vývojová toxikologie

Bylo prokázáno, že aflibercept je embryotoxický a teratogenní při intravenózním podání březím samicím králíka jednou za 3 dny během periody organogeneze (6. až 18. den gestace) v dávkách přibližně 1x až 15x vyšších než dávka používaná u člověka 4 mg/kg jednou za 2 týdny. Pozorované

účinky zahrnovaly snížení tělesné hmotnosti březí matky, zvýšení počtu fetálních resorpcí a zvýšení výskytu externích, viscerálních a skeletálních malformací plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Chlorid sodný
Dihydrát natrium-citrátu
Monohydrát kyseliny citronové
Polysorbát 20
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydroxid sodný a/nebo kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky

Po naředění v infuzním vaku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím (in-use stability) byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 °C až 8 °C a na dobu 8 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- 4 ml koncentrátu v 5ml injekční lahvičce z čirého borosilikátového skla (třídy I) uzavřené zátkou s obrubou a odtrhacím (flip-off) víčkem s vnitřní potahovanou těsnicí podložkou. Velikost balení 1 lahvička nebo 3 lahvičky.
- 8 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce z čirého borosilikátového skla (třídy I) uzavřené zátkou s obrubou a odtrhacím (flip-off) víčkem s vnitřní potahovanou těsnicí podložkou. Velikost balení 1 lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek ZALTRAP je sterilní nepyrogenní koncentrát bez konzervačních látek, proto musí infuzní roztok připravit zdravotnický pracovník za použití aseptických technik a postupů pro bezpečné zacházení.

Při zacházení s přípravkem ZALTRAP je třeba postupovat s opatrností, a zvážit použití oddělených prostor, osobních ochranných prostředků (např. rukavice) a postupů pro přípravu.

Příprava infuzního roztoku

- Před použitím vizuálně zkontrolujte přípravek ZALTRAP. Roztok koncentrátu musí být čirý bez částic.
- Odeberte potřebný objem koncentrátu přípravku ZALTRAP z injekční lahvičky podle požadované dávky pro pacienta. Pro přípravu infuzního roztoku může být zapotřebí více než 1 injekční lahvička přípravku.
- Nařed'te odebrané množství na požadovaný objem pomocí roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo infuzního roztoku glukózy 5%. V konečném infuzním roztoku přípravku ZALTRAP musí být koncentrace afliberceptu udržována v rozmezí 0,6 mg/ml až 8 mg/ml.
- Je třeba použít infuzní vaky vyrobené z PVC s obsahem DEHP nebo polyolefinu.
- Naředěný roztok přípravku ZALTRAP je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat na výskyt částic a změnu zbarvení. V případě změny zbarvení nebo výskytu částic je třeba rekonstituovaný roztok zlikvidovat.
- Přípravek ZALTRAP se dodává v injekční lahvičce na jedno použití. Po prvním proražení uzávěru již uzávěr znovu nepropichujte. Veškerý nespotebovaný koncentrát je třeba zlikvidovat.

Podání infuzního roztoku

Zředěné roztoky přípravku ZALTRAP mají být podány pomocí infuzních setů obsahujících polyethersulfonové filtry o velikosti 0,2 mikronu.

Infuzní sety mají být vyrobeny z jednoho z následujících materiálů:

- Polyvinylchlorid (PVC) obsahující bis(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP)
- PVC bez DEHP obsahující trioktyl-trimelitát (TOTM)
- Polypropylen
- Polyethylenem potažené PVC
- Polyuretan

Filtry vyrobené z polyvinylidenfluoridu (PVDF) nebo nylonu se nesmí použít.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/814/001

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. února 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
afliberceptum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 4ml injekční lahvička obsahuje afliberceptum 100 mg (25 mg/ml).
Jedna 8ml injekční lahvička obsahuje afliberceptum 200 mg (25 mg/ml).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje sacharózu, chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 20, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný a/nebo kyselinu chlorovodíkovou a vodu na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

100 mg/4 ml
1 injekční lahvička
3 injekční lahvičky

200 mg/8 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednodávková injekční lahvička.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze pro intravenózní podání. Používat pouze po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Doba použitelnosti naředěného roztoku: viz příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francie

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

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

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ZALTRAP 25 mg/ml sterilní koncentrát
afliberceptum
Pouze pro intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok afliberceptum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ZALTRAP a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ZALTRAP podán
3. Jak se přípravek ZALTRAP používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ZALTRAP uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ZALTRAP a k čemu se používá

Co je přípravek ZALTRAP a jak funguje

Přípravek ZALTRAP obsahuje léčivou látku aflibercept, bílkovinu, jejíž funkce spočívá v blokování růstu nových krevních cév v nádoru. Nádor potřebuje pro svůj růst výživu a kyslík z krve. Zablokováním růstu krevních cév napomáhá přípravek ZALTRAP zpomalit nebo zastavit růst nádoru.

K čemu se přípravek ZALTRAP používá

Přípravek ZALTRAP je lék používaný u dospělých k léčbě pokročilého nádorového onemocnění tračnicku nebo konečnicku (části tlustého střeva). Používá se spolu s další léčbou zvanou „chemoterapie“, která zahrnuje podávání fluoruracilu, kyseliny folinové a irinotekanu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ZALTRAP podán

Nepoužívejte přípravek ZALTRAP

- jestliže jste alergický(á) na aflibercept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- k aplikaci do oka, protože přípravek může oko vážně poškodit.

Přečtěte si, prosím, také příbalové informace k dalším lékům (chemoterapie), které jsou součástí Vaší léčby, abyste věděl(a), zda jsou pro Vás vhodné. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou o případných důvodech, proč nemůžete tyto léky užívat.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru dříve, než Vám bude přípravek ZALTRAP podán, a během léčby:

- pokud máte jakékoli problémy s krvácením, nebo jste zaznamenal(a) jakékoli krvácení po léčbě (viz bod 4), nebo pokud cítíte extrémní únavu, slabost, závratě, nebo se u Vás vyskytly změny zbarvení stolice. Pokud je krvácení závažné, lékař Vaši léčbu přípravkem ZALTRAP ukončí. Důvodem je možné zvýšení rizika krvácení v důsledku používání přípravku ZALTRAP.
- pokud máte problémy s ústy nebo zuby, jako je špatný stav zubů, onemocnění dásní, nebo pokud máte plánovanou extrakci zubu a to zejména pokud jste byl(a) dříve léčen(a) bisfosfonáty

(užívají se k léčbě nebo prevenci onemocnění kostí). Byly nahlášeny případy nežádoucího účinku, tzv. osteonekrózy (poškození čelistní kosti), u pacientů s nádorovým onemocněním, kteří jsou léčeni přípravkem ZALTRAP. Může Vám být doporučena preventivní zubní prohlídka před zahájením léčby přípravkem ZALTRAP. Během léčby přípravkem ZALTRAP máte dodržovat zásady správné ústní hygieny (včetně pravidelného čištění zubů) a podstupovat pravidelné zubní prohlídky. Pokud nosíte zubní protézu, máte se ujistit, zda Vám správně sedí. Pokud jste již také dříve užíval(a) nebo nyní dostáváte nitrožilní bisfosfonáty, je zapotřebí se vyhnout ošetření zubů nebo zubní chirurgii (např. extrakci zubu). Informujte svého lékaře o ošetření zubů a oznamte svému zubnímu lékaři, že jste léčen(a) přípravkem ZALTRAP. Ihned se obraťte na svého lékaře nebo zubního lékaře v průběhu a po ukončení léčby přípravkem ZALTRAP v případě, že se u Vás vyskytnou problémy s ústy nebo zuby, jako je viklání zubu, bolest nebo otok, nebo špatné hojení vředů nebo výtok, protože by to mohly být známky osteonekrózy čelisti.

- jestliže trpíte zánětlivým onemocněním střeva, jako je např. infekce části střevní stěny (tzv. divertikulitida), žaludeční vředy nebo kolitida (zánět tlustého střeva). Důvodem je možné zvýšení rizika proděravění střevní stěny v důsledku užívání přípravku ZALTRAP. Pokud by k tomu došlo, lékař ukončí Vaši léčbu přípravkem ZALTRAP.
- pokud jste již někdy měl(a) tzv. píštěl, což je abnormální kanálek či průchod tvořící propojení mezi vnitřním orgánem a kůží či jinými tkáněmi. Pokud se během léčby objeví píštěl, lékař ukončí Vaši léčbu přípravkem ZALTRAP.
- pokud máte vysoký krevní tlak. Přípravek ZALTRAP může zvyšovat krevní tlak (viz bod 4), a proto bude lékař Váš tlak monitorovat a může upravit dávku Vašich léků na vysoký krevní tlak nebo dávku přípravku ZALTRAP. Proto je také důležité informovat lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o dalších problémech se srdcem, které se v důsledku vysokého krevního tlaku mohou zhoršit.
- pokud máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy.
- pokud zaznamenáte dušnost při námaze, nebo když si lehnete, nadměrnou únavu nebo otok nohou, což mohou být známky srdečního selhání.
- jestliže se u Vás vyskytly známky vzniku krevní sraženiny (viz bod 4). Známky krevní sraženiny mohou být různé podle toho, kde se sraženina objeví (např. v plicích, nohou, srdci nebo mozku), mohou však zahrnovat příznaky jako je bolest na hrudi, kašel, dušnost, nebo potíže s dýcháním. Další známkou může být otok jedné nebo obou nohou, bolest či citlivost v jedné nebo obou nohách, změna zbarvení a teploty kůže postižené nohy nebo viditelně vystupující žíly. Může se také projevit náhlá necitlivost nebo snížená citlivost v obličeji, rukou nebo nohou. Dále je to pocit zmatenosti, problémy se zrakem, chůzí, koordinací či rovnováhou, problémy s mluvou či špatná artikulace. Jestliže se u Vás tyto příznaky vyskytnou, okamžitě informujte lékaře, neboť může být zapotřebí tyto příznaky léčit a ukončit léčbu přípravkem ZALTRAP.
- máte-li problémy s ledvinami (bílkovinu v moči), neboť lékař bude monitorovat funkci Vašich ledvin a může upravit dávku přípravku ZALTRAP.
- jestliže je počet Vašich bílých krvinek příliš nízký. Přípravek ZALTRAP může snižovat počet bílých krvinek v krvi, proto bude lékař jejich počet monitorovat a může Vám podat další léky ke zvýšení počtu bílých krvinek. Pokud je počet bílých krvinek v krvi příliš nízký, lékař může léčbu odložit.

- pokud máte těžký nebo dlouho trvající průjem, nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení – může dojít k závažné ztrátě tělních tekutin (tzv. dehydratace). Lékař Vám možná předepíše jiné léky a/nebo roztoky, které se podávají nitrožilně.
- pokud jste někdy měl(a) jakoukoli alergii – při léčbě přípravkem ZALTRAP se mohou objevit závažné alergické reakce (viz bod 4). Lékař může uznat za potřebné alergickou reakci léčit nebo ukončí Vaši léčbu přípravkem ZALTRAP.
- jestliže jste během posledních 4 týdnů podstoupil(a) vytržení zubu nebo jakýkoli chirurgický zákrok, nebo pokud je u Vás zubní výkon či chirurgický zákrok plánován, nebo pokud se rána po chirurgickém výkonu nezhojila. Lékař dočasně přeruší léčbu v době před a po zákroku.
- pokud máte křeče (epileptické záchvaty). Zaznamenáte-li změny zraku či zmatenost, lékař může ukončit léčbu přípravkem ZALTRAP.
- jestliže je Vám 65 let a více a máte průjem, závratě, slabost, snížila se Vaše tělesná hmotnost nebo máte vážnou ztrátu tělních tekutin (dehydrataci). Lékař Vás bude pečlivě kontrolovat.
- pokud se během léčby omezí nebo zhorší úroveň Vašich každodenních aktivit. Lékař Vás bude pečlivě kontrolovat.

Jestliže se Vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á)), informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru dříve, než Vám bude přípravek ZALTRAP podán, a kdykoli během léčby.

Během léčby provede lékař řadu testů ke kontrole funkce Vašeho těla a účinků léku. Testy mohou zahrnovat odběry krve a moči, vyšetření rentgenem nebo jinými zobrazovacími technikami a/nebo další testy.

Přípravek ZALTRAP se podává v infuzi („kapačce“) zavedené do některé žíly (nitrožilně) k léčbě pokročilého nádoru tlustého střeva nebo konečníku. Přípravek ZALTRAP se nesmí aplikovat injekcí do oka, protože může oko vážně poškodit.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen dětem ani dospívajícím do 18 let, protože bezpečnost a přínosy používání přípravku ZALTRAP u dětí a dospívajících dosud nebyly prokázány.

Další léčivé přípravky a přípravek ZALTRAP

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, nebo rostlinných přípravků.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud lékař nerozhodne o tom, že přínos z léčby převyšuje jakékoli možné riziko pro Vás či Vaše nenarozené dítě, nesmíte během těhotenství přípravek ZALTRAP používat.

Jestliže jste v plodném věku a mohla byste otěhotnět, musíte používat účinnou antikoncepci (viz odstavec „Antikoncepce“ níže, který upřesňuje antikoncepci u mužů a u žen). Tento léčivý přípravek může poškodit Vaše nenarozené dítě, protože brání tvoření nových krevních cév.

Pokud kojíte, informujte svého lékaře předtím, než Vám bude přípravek podán. Není známo, zda přípravek přechází do mateřského mléka.

Přípravek ZALTRAP může mít vliv na plodnost mužů i žen. Poradte se s lékařem, pokud plánujete počít dítě.

Antikoncepce

Muži a ženy, kteří mohou počít dítě, musí používat účinnou antikoncepci:

- během léčby přípravkem ZALTRAP
- a alespoň 6 měsíců po poslední dávce v rámci léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při léčbě tímto přípravkem se mohou vyskytnout nežádoucí účinky ovlivňující zrak, koncentraci nebo schopnost reagovat. Pokud k tomu dojde, neřídte dopravní prostředky, nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje.

Přípravek ZALTRAP obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje až 22 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 1,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek ZALTRAP používá

Přípravek ZALTRAP Vám podá Váš lékař nebo zdravotní sestra, kteří mají zkušenosti s podáváním chemoterapie. Přípravek se podává v infuzi („kapačka“) zavedené do žíly (nitrožilně). Přípravek ZALTRAP se nesmí aplikovat injekcí do oka, protože může oko vážně poškodit.

Před podáním se léčivý přípravek musí naředit. Praktické informace týkající podávání přípravku ZALTRAP a zacházení s ním, určené pro lékaře, zdravotní sestry a lékárníky, jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

Kolik přípravku a jak často budete dostávat

- Infuze („kapačka“) trvá přibližně jednu hodinu.
- Obvykle dostanete jednu infuzi každé 2 týdny.
- Doporučená dávka je 4 mg na jeden kilogram Vaší tělesné hmotnosti. Lékař rozhodne, jaká dávka je pro Vás správná.
- Lékař rozhodne o tom, jak často Vám bude lék podáván a zda je potřeba Vaši dávku změnit.

Přípravek ZALTRAP spolu s dalšími léky budete dostávat v rámci chemoterapie, která zahrnuje fluoruracil, kyselinu folinovou a irinotekan. O vhodných dávkách těchto léčiv užívaných k chemoterapii rozhodne lékař.

Léčba bude trvat tak dlouho, dokud ji lékař bude považovat pro Vás za přínosnou, a dokud budou nežádoucí účinky přijatelné.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky uvedené níže byly pozorovány při podávání přípravku ZALTRAP spolu s chemoterapií.

Závažné nežádoucí účinky

Okamžitě informujte lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků – může být nutná neodkladná lékařská péče:

- **Krvácení: velmi časté** (může postihovat více než 1 z 10 osob) – včetně krvácení z nosu, může se ale také jednat o těžké krvácení do střeva nebo jiných částí těla, které může vést k úmrtí. Příznaky mohou zahrnovat pocit velké únavy, slabosti a/nebo závratě nebo změny zbarvení stolice.

- **Bolest v ústech, bolest zubů a/nebo čelisti, otok nebo špatné hojení vředů v ústech nebo čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit tíhy v čelisti nebo viklání zubů: méně časté** (může postihnout až 1 ze 100 osob) – tyto příznaky mohou být známkou poškození čelistní kosti (osteonekróza). Pokud zaznamenáte tyto příznaky v průběhu nebo po ukončení léčby přípravkem ZALTRAP, ihned to sdělte svému lékaři nebo zubnímu lékaři.
- **Proděravění střeva** (tzv. gastrointestinální perforace): **méně časté** (může postihovat až 1 ze 100 osob) – jedná se o proděravění stěny žaludku, jícnu nebo střev, které může být příčinou úmrtí. Příznaky mohou zahrnovat bolest břicha, zvracení, horečku nebo zimnici.
- **Vznik abnormálního kanálku či průchodu tvořícího propojení mezi vnitřními orgány a kůží nebo jinými tkáněmi** (tzv. píštěl): **časté** (může postihovat až 1 z 10 osob) – tento abnormální kanálek se může vytvořit například mezi střevem a kůží. Někdy, podle místa výskytu, se může objevit neobvyklý výtok. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- **Vysoký krevní tlak** (hypertenze): **velmi časté** (může postihovat více než 1 z 10 osob) – může se zhoršit nebo nově objevit. Není-li krevní tlak kontrolován, může zapříčinit cévní mozkovou příhodu, problémy se srdcem a ledvinami. Po dobu léčby Vám bude lékař krevní tlak kontrolovat.
- **Selhání srdce** (neboli srdeční selhání); **méně časté** (může postihovat až 1 ze 100 osob) – známky mohou zahrnovat dušnost vleže nebo při námaze, nadměrnou únavu nebo otok nohou.
- **Ucpání tepny krevní sraženinou** (tzv. arteriální tromboembolická příhoda): **časté** (může postihovat až 1 z 10 osob) – může vést k cévní mozkové příhodě nebo k srdeční příhodě (infarktu). Příznaky mohou zahrnovat bolest nebo pocit tíhy na hrudi, náhlou necitlivost nebo sníženou citlivost obličeje, rukou nebo nohou. Dalším příznakem může být pocit zmatenosti, potíže se zrakem, chůzí, koordinací či rovnováhou nebo problémy s vyslovováním nebo mluvením.
- **Ucpání žíly krevní sraženinou** (tzv. venózní tromboembolická příhoda): **časté** (může postihovat až 1 z 10 osob) – může se jednat o krevní sraženinu v plicích nebo dolních končetinách. Příznaky mohou zahrnovat bolest na hrudi, kašel, dušnost, potíže s dýcháním nebo vykašlávání krve. Dalším příznakem může být otok jedné nebo obou nohou, bolest či citlivost jedné nebo obou nohou při stání nebo při chůzi, horká kůže na postižené noze, červená nebo odlišně zbarvená kůže v místě postižení nebo viditelně vystupující žíly.
- **Bílkovina v moči** (tzv. proteinurie) je **velmi častá** (může postihovat více než 1 z 10 osob) – v testech je pozorována velmi často. Může zahrnovat otok nohou nebo celého těla a může souviset s onemocněním ledvin.
- **Nízký počet bílých krvinek v krvi** (tzv. neutropenie): **velmi častý** (může postihovat více než 1 z 10 osob) – může zapříčinit závažné infekce. Lékař bude pravidelně provádět testy z Vaší krve, aby kontroloval počet bílých krvinek během léčby. Také Vám může předepsat lék zvaný G-CSF jako prevenci komplikací v případě, že je počet Vašich bílých krvinek příliš nízký. Známky infekce mohou zahrnovat horečku, zimnici, kašel, pálení při močení nebo bolest svalů. Během léčby tímto přípravkem byste si měl(a) často měřit teplotu.
- **Průjem a dehydratace**: průjem je **velmi častý** (může postihovat více než 1 z 10 osob) a dehydratace je **častá** (může postihovat až 1 z 10 osob) – těžký průjem a zvracení může zapříčinit příliš velkou ztrátu tělních tekutin (dehydrataci) a tělních solí (elektrolytů). Příznaky mohou zahrnovat závratě, zejména pokud vstáváte ze sedu. Může být zapotřebí léčba v nemocnici. Lékař Vám podá léky, které zastaví nebo vyléčí průjem a zvracení.
- **Alergické reakce**: **časté** (mohou postihovat až 1 z 10 osob) – k alergické reakci může dojít během několika málo minut po infuzi. Známky alergické reakce mohou zahrnovat vyrážku nebo svědění, zčervenání kůže, pocit závratě nebo mdloby, dušnost, pocit zúžení hrudi nebo hrdla nebo otok

obličej. Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků během infuze přípravku ZALTRAP nebo krátce po ní, řekněte to ihned lékaři nebo zdravotní sestře.

- **Rány se hojí pomalu nebo se vůbec nehojí: méně časté** (může postihovat až 1 ze 100 osob) – za této situace se rána obtížně zajišťuje nebo zůstává otevřená, nebo se uzavřená rána může opět otevřít. Lékař přeruší Vaši léčbu tímto přípravkem nejméně 4 týdny před plánovaným chirurgickým zákrokem a do té doby, dokud se Vaše rána zcela nezhojí.
- **Nežádoucí účinek postihující nervový systém** (tzv. syndrom reverzibilní zadní encefalopatie, zkr. PRES): **méně častý** (může postihovat až 1 ze 100 osob) – příznaky mohou zahrnovat bolest hlavy, změny zraku, pocit zmatenost nebo záchvaty spolu s vysokým krevním tlakem nebo bez něj.

Pokud zaznamenáte jakýkoli výše uvedený nežádoucí účinek, ihned informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- pokles počtu bílých krvinek (leukopenie)
- pokles počtu určitých buněk v krvi, které napomáhají jejímu srážení (trombocytopenie)
- snížená chuť k jídlu
- bolest hlavy
- krvácení z nosu
- změny hlasu, např. chraptění
- potíže s dýcháním
- bolestivé vředy v ústech
- bolest břicha
- otok a necitlivost rukou a nohou, která se objevuje po chemoterapii (tzv. syndrom ruka-noha, palmoplantární erytrodysestezie)
- pocit únavy nebo slabosti
- pokles tělesné hmotnosti
- problémy s ledvinami spočívající ve zvýšení hladiny kreatininu (známka funkčnosti ledvin)
- problémy s játry spočívající ve zvýšení hladin jaterních enzymů.

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob)

- infekce močových cest
- zánět nosu a horních částí hrdla
- bolest v ústech nebo v krku
- vodnatá rýma
- hemoroidy, krvácení nebo bolest v konečníku
- zánět v ústech
- bolest zubů
- změny zbarvení kůže.

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob)

- zvýšení bílkoviny v moči, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi, otok z nadbytku tekutiny (edém) (tzv. nefrotický syndrom)
- vznik krevních sraženin ve velmi malých cévách (tzv. trombotická mikroangiopatie).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny

v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ZALTRAP uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Informace o uchovávání a použitelnosti již naředěného přípravku ZALTRAP, který je připraven k použití, jsou uvedeny v odstavci „Praktické informace pro zdravotnické pracovníky týkající se přípravy a zacházení s přípravkem ZALTRAP 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok“ na konci této příbalové informace.

Nepoužívejte přípravek ZALTRAP, pokud zjistíte, že obsahuje částice nebo došlo ke změně zbarvení přípravku v injekční lahvičce nebo v infuzním vaku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ZALTRAP obsahuje

- Léčivou látkou je afliberceptum. Jeden ml koncentrátu obsahuje afliberceptum 25 mg. Jedna 4ml injekční lahvička s koncentrátem obsahuje afliberceptum 100 mg. Jedna 8ml injekční lahvička s koncentrátem obsahuje afliberceptum 200 mg.
- Pomocnými látkami jsou: sacharóza, chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, polysorbát 20, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný a/nebo kyselina chlorovodíková a voda na injekci.

Jak přípravek ZALTRAP vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ZALTRAP je koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát). Koncentrát je čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok.

- 4 ml koncentrátu v 5ml injekční lahvičce z čirého borosilikátového skla (třídy I) uzavřené zátkou s obrubou a odtrhávacím (flip-off) víčkem s vnitřní potahovanou těsnící podložkou. Velikost balení: 1 lahvička nebo 3 lahvičky.
- 8 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce z čirého borosilikátového skla (třídy I) uzavřené zátkou s obrubou a odtrhávacím (flip-off) víčkem s vnitřní potahovanou těsnící podložkou. Velikost balení: 1 lahvička.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

PRAKTICKÉ INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY TÝKAJÍCÍ SE PŘÍPRAVY A ZACHÁZENÍ S PŘÍPRAVKEM ZALTRAP 25 mg/ml KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK

Tato informace pro uživatele doplňuje bod 3 a 5.

Je důležité, abyste si před přípravou infuzního roztoku přečetl(a) celý postup.

Přípravek ZALTRAP je sterilní a nepyrogenní koncentrát bez konzervačních látek, proto musí infuzní roztok připravit zdravotnický pracovník za použití aseptických technik a postupů pro bezpečné zacházení.

Při zacházení s přípravkem ZALTRAP je třeba postupovat s opatrností a zvážit použití oddělených prostor, osobních ochranných prostředků (např. rukavice) a postupů pro přípravu.

Příprava infuzního roztoku

- Před použitím přípravku ZALTRAP vizuálně zkontrolujte. Roztok koncentrátu musí být čirý bez částic.
- Odeberte potřebný objem koncentrátu přípravku ZALTRAP z injekční lahvičky podle požadované dávky pro pacienta. Pro přípravu infuzního roztoku může být zapotřebí více než jedna injekční lahvička přípravku.
- Nařed'te odebrané množství na požadovaný objem pomocí roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzního roztoku glukózy 5 %. V konečném infuzním roztoku přípravku ZALTRAP musí být koncentrace afliberceptu udržována v rozmezí 0,6 mg/ml až 8 mg/ml.
- Je třeba použít infuzní vaky vyrobené z PVC s obsahem DEHP nebo polyolefinu.
- Naředěný roztok přípravku ZALTRAP je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat kvůli výskytu částic a změně zbarvení. V případě změny zbarvení nebo výskytu částic je třeba rekonstituovaný roztok zlikvidovat.
- Přípravek ZALTRAP se dodává v injekční lahvičce na jedno použití. Po prvním proražení uzávěru již uzávěr znovu nepropichujte. Veškerý nespoteřovaný koncentrát je třeba zlikvidovat.

Doba použitelnosti po naředění v infuzním vaku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím (in-use stability) byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 °C až 8 °C a na dobu 8 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Způsob podání

Přípravek ZALTRAP se musí podávat formou intravenózní infuze po dobu 1 hodiny. Vzhledem k hyperosmolalitě (1000 mosmol/kg) koncentrátu přípravku ZALTRAP se nesmí podávat neředěný koncentrát přípravku ZALTRAP technikou i.v. push nebo formou intravenózního bolusu. Přípravek ZALTRAP se nesmí podávat formou intravitreální injekce (viz bod 2 v příbalové informaci).

Injekční lahvička s koncentrátem pro infuzní roztok je pouze pro jednorázové použití (jednodávkové balení).

Zředěné roztoky přípravku ZALTRAP mají být podány pomocí infuzních setů obsahující polyethersulfonové filtry o velikosti 0,2 mikronu.

Infuzní sety mají být vyrobeny z některého z následujících materiálů:

- polyvinylchlorid (PVC) obsahující bis(2-ethylhexyl) ftalát (DEHP)
- PVC bez DEHP obsahující trioktyl-trimelitát (TOTM)
- polypropylen
- PVC s polyethylenovým potahem
- polyuretan

Filtry vyrobené z polyvinylidenfluoridu (PVDF) nebo nylonu se nesmí použít.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.