

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ZALTRAP
25 mg/ml
koncentrat za rastvor za infuziju
aflibercept

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 25 mg aflibercepta*.

Jedna bočica sa 4 ml koncentrata sadrži 100 mg aflibercepta.

Jedna bočica sa 8 ml koncentrata sadrži 200 mg aflibercepta.

* Aflibercept se proizvodi rekombinantnom DNA tehnologijom na ekspresijskom sistemu stanica sisara K-1 iz jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Za potpunu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistar, bezbojan do blijedožuti rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ZALTRAP je u kombinaciji sa irinotekan/5-fluorouracil/folna kiselina (FOLFIRI) hemoterapijom indiciran u odraslih osoba sa metastatskim kolorektalnim karcinomom (engl. *metastatic colorectal cancer*, MCRC) kod kojih je bolest rezistentna ili je napredovala nakon liječenja tretmanom koji sadrži oksaliplatin.

4.2 Doziranje i način primjene

ZALTRAP se mora primjenjivati pod nadzorom ljekara koji ima iskustva u primjeni antitumorskih lijekova.

Doziranje

Preporučena doza lijeka ZALTRAP, primijenjena u obliku intravenske infuzije tokom 1 sata, iznosi 4 mg/kg tjelesne težine, a nakon nje se primjenjuje protokol FOLFIRI. To se smatra jednim ciklusom liječenja.

Protokol FOLFIRI koji se primjenjuje uključuje intravensku infuziju irinotekana u dozi od 180 mg/m² tokom 90 minuta i intravensku infuziju folne kiseline (dl racemična) u dozi od 400 mg/m² tokom 2 sata, koje se primjenjuju istovremeno kroz Y-liniju 1. dana, nakon čega slijedi intravenska bolusna injekcija 5-fluorouracila (5-FU) u dozi od 400 mg/m², a nakon nje kontinuirana intravenska infuzija 5-FU u dozi od 2400 mg/m² tokom 46 sati.

Ciklus liječenja ponavlja se svake 2 sedmice.

Liječenje lijekom ZALTRAP treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prilagođavanje doze

Liječenje lijekom ZALTRAP mora se prekinuti u slučaju (vidjeti dio 4.4):

- teškog krvarenja
- gastrointestinalne perforacije (GI)
- stvaranja fistule
- hipertenzije koja nije dovoljno dobro regulisana antihipertenzivima ili pojave hipertenzivne krize ili hipertenzivne encefalopatije
- zatajenja srca i smanjene ejekcione frakcije
- arterijskih tromboembolijskih događaja (engl. *arterial thromboembolic events*, ATE)
- venskih tromboembolijskih događaja stepena 4 (uključujući plućnu emboliju)
- nefrotskog sindroma ili trombotičke mikroangiopatije (TMA)
- teških reakcija preosjetljivosti (uključujući bronhospazam, dispneju, angioedem i anafilaksiju) (vidjeti dio 4.3 i 4.4)
- otežanog zarastanja rana koje zahtijeva medicinsku intervenciju
- sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (poznat i kao sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS))

Primjena lijeka ZALTRAP mora se privremeno prekinuti najmanje 4 sedmice prije elektivnog hirurškog zahvata (vidjeti dio 4.4).

ZALTRAP/FOLFIRI - Odgoda liječenja ili prilagodba doze	
Neutropenija ili trombocitopenija (vidjeti dio 4.4 i 4.8).	Primjenu protokola ZALTRAP/FOLFIRI treba odgoditi dok broj neutrofila ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ili broj trombocita $\geq 75 \times 10^9/l$.
Neutropenijska vrućica ili neutropenijska sepsa	U sljedećim ciklusima treba smanjiti dozu irinotekana za 15-20%. Ako se ponovno javi, doze bolusne injekcije i infuzije 5-FU u sljedećim ciklusima treba smanjiti za dodatnih 20%. Ako se ponovno javi nakon smanjenja doze irinotekana i 5-FU, treba razmotriti smanjenje doze lijeka ZALTRAP na 2 mg/kg. Može se razmotriti primjena stimulirajućeg faktora kolonije granulocita (engl. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>, G-CSF).
Blage do umjerene reakcije preosjetljivosti na ZALTRAP (uključujući crvenilo uz osjećaj vrućine, osip, urtikariju i pruritus) (vidjeti dio 4.4).	Infuziju treba privremeno prekinuti dok se reakcija ne povuče. Prema kliničkoj potrebi može se primijeniti liječenje kortikosteroidima i/ili antihistaminicima. U sljedećim se ciklusima može razmotriti premedikacija kortikosteroidima i/ili antihistaminicima.
Teške reakcije preosjetljivosti (uključujući bronhospazam, dispneju, angioedem i anafilaksiju) (vidjeti dio 4.3 i 4.4).	Treba obustaviti primjenu protokola ZALTRAP/FOLFIRI i uvesti odgovarajuće liječenje.
ZALTRAP - Odgoda liječenja i prilagodba doze	
Hipertenzija (vidjeti dio 4.4).	Primjenu lijeka ZALTRAP treba privremeno prekinuti dok se hipertenzija ne stavi pod kontrolu. U slučaju ponovne pojave teške hipertenzije treba privremeno prekinuti liječenje dok se hipertenzija ne stavi pod kontrolu, a dozu u sljedećim ciklusima smanjiti na 2 mg/kg.
Proteinurija (vidjeti dio 4.4).	Primjenu lijeka ZALTRAP treba privremeno prekinuti kada je proteinurija ≥ 2 grama u 24 sata i nastaviti kada proteinurija bude < 2 grama u 24 sata. U slučaju ponovne pojave, liječenje treba prekinuti dok proteinurija ne bude < 2 grama u 24 sata, a zatim smanjiti dozu na 2 mg/kg.
Prilagođavanje doze protokola FOLFIRI pri primjeni u kombinaciji sa lijekom ZALTRAP	
Teški stomatitis i sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteze	Treba smanjiti dozu bolusne injekcije i infuzije 5-FU za 20%.
Teški proljev	Treba smanjiti dozu irinotekana za 15-20%. Ako se u sljedećem ciklusu ponovno pojavi težak proljev, dozu bolusne injekcije i infuzije 5-FU također treba smanjiti za 20%. Ako se težak proljev nastavi i nakon tih smanjenja, treba obustaviti primjenu protokola FOLFIRI. Po potrebi se mogu uvesti liječenje antidijaroicima i rehidracija.

Za dodatne toksičnosti povezane sa irinotekanom, 5-FU ili folnom kiselinom vidjeti važeći Sažetak karakteristika lijeka za svaki od navedenih lijekova.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

U pivotalnom ispitivanju MCRC-a 28,2% bolesnika bilo je u dobi od ≥ 65 i < 75 godina, a 5,4% bolesnika bilo je u dobi od ≥ 75 godina. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka ZALTRAP u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena ispitivanja lijeka ZALTRAP kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Klinički podaci pokazuju da nije potrebno prilagođavanje doze aflibercepta kod bolesnika sa blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Nema podataka o primjeni aflibercepta kod bolesnika sa teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena službena ispitivanja lijeka ZALTRAP kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Klinički podaci pokazuju da nije potrebno prilagođavanje početne doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Podaci o primjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su vrlo ograničeni; stoga te bolesnike treba liječiti s oprezom.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka ZALTRAP u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji metastatskog kolorektalnog karcinoma.

Način primjene

ZALTRAP se primjenjuje isključivo u obliku intravenske infuzije tokom razdoblja od 1 sata. Zbog hiperosmolarosti (1000 mOsmol/kg) ZALTRAP koncentrata, nerazrijeđeni ZALTRAP koncentrat ne smije se primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom. ZALTRAP se ne smije primijeniti u obliku intravitrealne injekcije (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Jedna bočica koncentrata za rastvor za infuziju namijenjena je isključivo za jednokratnu (jednodoznu) upotrebu.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Za uputstvo o razrjeđivanju lijeka prije primjene i o kompletima za infuziju, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aflibercept ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Oftalmološka/intravitrealna primjena, zbog hiperosmotskih karakteristika lijeka ZALTRAP (vidjeti dio 4.4).

Za kontraindikacije povezane sa lijekovima protokola FOLFIRI (irinotekanom, 5-FU ili folnom kiselinom) vidjeti važeći Rezime karakteristika lijeka za svaki od tih lijekova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Krvarenje

Kod bolesnika liječenih afliberceptom prijavljen je povećan rizik od krvarenja, uključujući teške i ponekad smrtonosne događaje krvarenja (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba motriti zbog moguće pojave znakova i simptoma gastrointestinalnog krvarenja ili drugog teškog krvarenja. Aflibercept se ne smije primjenjivati kod bolesnika sa teškim krvarenjem (vidjeti dio 4.2).

Kod bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI prijavljena je trombocitopenija. Preporučuje se kontrola kompletne krvne slike (KKS) i broja trombocita na početku liječenja, prije početka svakog ciklusa aflibercepta i kada je to klinički potrebno. Primjenu protokola ZALTRAP/FOLFIRI treba odgoditi dok broj trombocita ne bude $\geq 75 \times 10^9/l$ (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalna perforacija

Kod bolesnika liječenih afliberceptom prijavljena je gastrointestinalna perforacija, uključujući smrtonosnu gastrointestinalnu perforaciju (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma gastrointestinalne perforacije. Kod bolesnika kod kojih dođe do gastrointestinalne perforacije treba obustaviti liječenje afliberceptom (vidjeti dio 4.2).

Stvaranje fistule

Kod bolesnika liječenih afliberceptom došlo je do stvaranja fistula na mjestima unutar probavnog sistema i izvan njega (vidjeti dio 4.8).

Kod bolesnika kod kojih nastane fistula treba obustaviti liječenje afliberceptom (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija

Kod bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI primijećen je povećan rizik od hipertenzije stepena 3-4 (uključujući hipertenziju i jedan slučaj esencijalne hipertenzije) (vidjeti dio 4.8).

Prije početka liječenja afliberceptom postojeću hipertenziju treba adekvatno regulisati. Ako hipertenziju nije moguće adekvatno regulisati, ne smije se započinjati liječenje afliberceptom. Preporučuje se kontrolirati krvni pritisak svake dvije sedmice, uključujući prije svake primjene aflibercepta ili prema kliničkoj potrebi tokom liječenja. U slučaju razvoja hipertenzije tokom liječenja afliberceptom treba regulisati krvni pritisak odgovarajućom antihipertenzivnom terapijom te redovno kontrolisati krvni pritisak. U slučaju rekurentne, medicinski značajne ili teške hipertenzije, koja se razvije uprkos optimalnom liječenju, treba privremeno prekinuti liječenje dok se hipertenzija ne stavi pod kontrolu, a dozu aflibercepta u sljedećim ciklusima smanjiti na 2 mg/kg. Primjenu aflibercepta treba trajno prekinuti ako se hipertenziju ne može adekvatno liječiti antihipertenzivima ili redukcijom doze aflibercepta, te u slučaju hipertenzivne krize ili hipertenzivne encefalopatije (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija može prouzrokovati egzacerbaciju osnovne kardiovaskularne bolesti. Potreban je oprez kad se ZALTRAP primjenjuje kod bolesnika sa klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi, poput bolesti koronarnih arterija ili kongestivnog zatajenja srca. Bolesnike sa kongestivnim zatajenjem srca NYHA stepena III ili IV ne smije se liječiti lijekom ZALTRAP.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka ZALTRAP potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s faktorima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Zatajenje srca i smanjena ejakciona frakcija

Prijavljeni su slučajevi zatajenja srca i smanjene ejakcione frakcije kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP. Kod bolesnika koji primaju ZALTRAP treba se uraditi procjena funkcionisanja lijeve klijetke na početku liječenja, a poslije u redovnim intervalima. Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma zatajenja srca i smanjene ejakcione frakcije. Kod bolesnika kod kojih dođe do zatajenja srca i smanjene ejakcione frakcije treba obustaviti liječenje lijekom ZALTRAP.

Trombotički i embolijski događaji

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE)

Kod bolesnika liječenih afliberceptom primijećeni su arterijski tromboembolijski događaji (uključujući tranzitornu ishemijsku ataku, cerebrovaskularni incident, anginu pectoris, intrakardijalni tromb, infarkt miokarda, arterijsku emboliju i ishemijski kolitis) (vidjeti dio 4.8).

Kod bolesnika kod kojih dođe do pojave arterijskog tromboembolijskog događaja treba obustaviti liječenje afliberceptom (vidjeti dio 4.2).

Venski tromboembolijski događaji (VTE)

Kod bolesnika liječenih afliberceptom prijavljeni su venski tromboembolijski događaji, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (smrtonosna u manjem broju slučajeva) (vidjeti dio 4.8).

Primjenu lijeka ZALTRAP treba prekinuti kod bolesnika s tromboembolijskim događajima opasnim po život (stepen 4) (uključujući plućnu emboliju) (vidjeti dio 4.2). Bolesnike s dubokom venskom trombozom stepena 3 treba liječiti antikoagulantima prema kliničkoj indikaciji te nastaviti liječenje afliberceptom. U slučaju ponovne pojave unatoč odgovarajućoj antikoagulantnoj terapiji, liječenje afliberceptom treba prekinuti. Treba pomno pratiti bolesnike s tromboembolijskim događajima stepena 3 ili manjeg.

Proteinurija

Kod bolesnika liječenih afliberceptom primijećene su teška proteinurija, nefrotski sindrom i trombotička mikroangiopatija (TMA) (vidjeti dio 4.8).

Proteinuriju treba kontrolisati tako da se prije svake primjene aflibercepta provjeri mogući razvoj ili pogoršanje proteinurije analizom urina pomoću test trakica i određivanjem omjera proteina i kreatinina u mokraći (engl. *urinary protein creatinine ratio*, UPCR). Kod bolesnika s UPCR-om > 1 treba izvršiti 24-satno prikupljanje mokraće.

Primjenu aflibercepta treba prekinuti kada je proteinurija u 24 sata ≥ 2 grama i ponovno uvesti kada proteinurija u 24 sata bude < 2 grama. U slučaju ponovne pojave, primjenu treba prekinuti dok proteinurija ne bude < 2 grama u 24 sata, a zatim smanjiti dozu na 2 mg/kg. Kod bolesnika kod kojih dođe do razvoja nefrotskog sindroma ili trombotičke mikroangiopatije treba obustaviti liječenje afliberceptom (vidjeti dio 4.2).

Neutropenija i neutropenijske komplikacije

Kod bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI primijećena je povišena incidenca neutropenijskih komplikacija (neutropenijske vrućice i neutropenijske infekcije) (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se kontrola kompletne krvne slike (KKS) i diferencijalne krvne slike na početku liječenja i prije početka svakog ciklusa aflibercepta. Primjenu protokola ZALTRAP/FOLFIRI treba odgoditi dok broj neutrofila ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (vidjeti dio 4.2). Može se razmotriti terapijska primjena G-CSF kod prve pojave neutropenije stepena ≥ 3 i sekundarna profilaksa kod bolesnika kod kojih postoji povećan rizik od neutropenijskih komplikacija.

Proljev i dehidracija

Kod bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI primijećena je povećana incidenca teškog proljeva (vidjeti dio 4.8).

Treba prilagoditi doze protokola FOLFIRI (vidjeti dio 4.2) i antidijaroika te po potrebi uvesti rehidraciju.

Reakcije preosjetljivosti

U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika sa MCRC-om prijavljene su teške reakcije preosjetljivosti kod bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI (vidjeti dio 4.8).

U slučaju teške reakcije preosjetljivosti (uključujući bronhospazam, dispneju, angioedem i anafilaksiju) treba obustaviti liječenje afliberceptom i primijeniti odgovarajuće mjere liječenja (vidjeti dio 4.2).

U slučaju blage do umjerene reakcije preosjetljivosti na ZALTRAP (uključujući crvenilo praćeno osjećajem vrućine, osip i pruritus) treba privremeno prekinuti primjenu aflibercepta dok se reakcija ne povuče. Može se započeti liječenje kortikosteroidima i/ili antihistaminicima ako je klinički indicirano. U sljedećim se ciklusima može razmotriti premedikacija kortikosteroidima i/ili antihistaminicima (vidjeti dio 4.2). Potreban je oprez kod ponovnog liječenja bolesnika kod kojih su se prethodno javljale reakcije preosjetljivosti jer je u nekih bolesnika primjećena ponovna pojava reakcija preosjetljivosti unatoč profilaksi, uključujući kortikosteroide.

Otežano zarastanje rana

Aflibercept je u životinjskim modelima otežao zarastanje rana (vidjeti dio 5.3).

Kod primjene aflibercepta prijavljena je mogućnost otežanog zarastanja rane (popuštanje šavova rane, anastomotski iscjedak) (vidjeti dio 4.8).

Primjena aflibercepta mora se privremeno prekinuti najmanje 4 sedmice prije elektivnog hirurškog zahvata.

Preporučuje se ne započinjati liječenje afliberceptom barem 4 sedmice nakon većeg hirurškog zahvata i dok hirurška rana u potpunosti ne zaraste. Za manje hirurške zahvate, poput uvođenja centralnog venskog katetera, biopsije i vađenja zuba, aflibercept se može (ponovno) početi primjenjivati nakon što hirurška rana u potpunosti zaraste. Treba prekinuti primjenu aflibercepta kod bolesnika kod kojih otežano zarastanje rana zahtijeva medicinsku intervenciju (vidjeti dio 4.2).

Osteonekroza čeljusti

Kod bolesnika sa karcinomom koji su liječeni lijekom Zaltrap prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti, pri čemu je nekoliko bolesnika prethodno ili istovremeno liječeno intravenskim bisfosfonatima, za koje je osteonekroza čeljusti identifikovan rizik. Potreban je oprez kod istovremene ili uzastopne primjene lijeka Zaltrap i intravenskih bisfosfonata.

Invazivni stomatološki zahvati su također identifikovani faktor rizika. Prije početka liječenja lijekom Zaltrap treba razmotriti provođenje stomatološkog pregleda i primjerenih preventivnih stomatoloških mjera. Kod bolesnika koji primaju Zaltrap, a koji su primali ili primaju intravenske bisfosfonate treba, ako je moguće, izbjegavati invazivne stomatološke zahvate (vidjeti dio 4.8).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

PRES nije prijavljen u pivotalnom ispitivanju faze III kod bolesnika sa MCRC-om. U drugim je ispitivanjima PRES prijavljen kod bolesnika liječenih afliberceptom u monoterapiji i u kombinaciji sa drugim hemoterapijama (vidjeti dio 4.8).

PRES se može manifestirati promjenom mentalnog statusa, napadajem, mučninom, povraćanjem, glavoboljom ili smetnjama vida. Dijagnoza PRES-a potvrđuje se oslikavanjem mozga magnetnom rezonancom (MRI).

Kod bolesnika kod kojih se razvije PRES treba obustaviti liječenje afliberceptom (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

U starijih bolesnika u dobi od ≥ 65 godina postoji povećan rizik od proljeva, omaglice, astenije, gubitka tjelesne težine i dehidracije. Preporučuje se pažljivo praćenje kako bi se brzo mogli otkriti i liječiti znakovi i simptomi proljeva i dehidracije i kako bi se umanjio mogući rizik (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje bubrežne funkcije

Podaci o primjeni aflibercepta kod bolesnika sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije su vrlo ograničeni. Nije potrebno prilagođavati dozu aflibercepta (vidjeti dio 4.2, 4.8 i 5.2).

Opće stanje i popratne bolesti

Kod bolesnika sa ECOG statusom ≥ 2 ili značajnim popratnim bolestima može postojati povećan rizik od lošeg kliničkog ishoda, pa te bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave ranih znakova kliničkog pogoršanja.

Neodobrena intravitrealna primjena

ZALTRAP je hiperosmotski rastvor čija formulacija nije kompatibilna sa intraokularnim okruženjem. ZALTRAP se ne smije primijeniti u obliku intravitrealne injekcije (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Populacijska farmakokinetička analiza i usporedbe između ispitivanja nisu otkrile nikakve farmakokinetičke interakcije između aflibercepta i protokola FOLFIRI.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da izbjegavaju trudnoću za vrijeme liječenja lijekom ZALTRAP te ih je potrebno upoznati sa mogućim rizicima za plod. Žene reproduktivne dobi liječene lijekom Zaltrap moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tokom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni aflibercepta u trudnica. Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Budući da je angiogeneza ključna za razvoj ploda, inhibicija angiogeneze nakon primjene lijeka ZALTRAP može štetno utjecati na trudnoću. ZALTRAP se smije primjenjivati samo ako moguća korist liječenja opravdava mogući rizik tokom trudnoće. Ako bolesnica zatrudni dok uzima ZALTRAP, mora se upoznati sa mogućim rizicima za plod.

Dojenje

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak lijeka ZALTRAP na stvaranje mlijeka, njegova prisutnost u majčinu mlijeku ni njegovi učinci na dojenče.

Nije poznato izlučuje li se aflibercept u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za majku, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili privremeno ili trajno prekinuti liječenje lijekom ZALTRAP.

Plodnost

Na temelju rezultata istraživanja na majmunima, postoji vjerojatnost štetnog utjecaja liječenja afliberceptom na plodnost u muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

ZALTRAP ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama ako primijete simptome koji im utiču na vid, koncentraciju ili sposobnost reagiranja (vidjeti dio 4.8).

4.8 Neželjeni efekti

Rezime sigurnosnog profila

Sigurnost primjene lijeka ZALTRAP u kombinaciji sa protokolom FOLFIRI ocijenjena je u ispitivanju faze III u kojem je učestvovalo 1216 bolesnika prethodno liječenih zbog metastatskog kolorektalnog karcinoma, od kojih je njih 611 primalo lijek ZALTRAP u dozi od 4 mg/kg svake dvije sedmice (jedan ciklus), a 605 protokol placebo/FOLFIRI. Bolesnici su primili medijan od 9 ciklusa liječenja protokolom ZALTRAP/FOLFIRI.

Najčešći neželjeni efekti (svih stepeni, incidenca $\geq 20\%$) čija je prijavljena incidenca u skupini koja je primala protokol ZALTRAP/FOLFIRI bila najmanje 2% veća od one u skupini koja je primala protokol placebo/FOLFIRI, navedene prema učestalosti u padajućem nizu, bile su leukopenija, proljev, neutropenija, proteinurija, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), stomatitis, umor, trombocitopenija, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), hipertenzija, gubitak tjelesne težine, smanjen tek, epistaksa, bol u abdomenu, disfonija, povišene vrijednosti kreatinina u serumu i glavobolja (vidjeti Tabelu 1).

Najčešće prijavljene reakcije stepena 3-4 (incidenca $\geq 5\%$) za koje je prijavljena incidenca u skupini koja je primala protokol ZALTRAP/FOLFIRI bila najmanje 2% veća od one u skupini koja je primala protokol placebo/FOLFIRI, navedene prema učestalosti u padajućem nizu, bile su neutropenija, proljev, hipertenzija, leukopenija, stomatitis, umor, proteinurija i astenija (vidjeti Tablicu 1).

Najčešći neželjeni efekti koji su doveli do trajnog prekida liječenja u $\geq 1\%$ bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI bili su vaskularni poremećaji (3,8%), uključujući hipertenziju (2,3%), infekcije (3,4%), astenija/umor (1,6%, 2,1%), proljev (2,3%), dehidracija (1%), stomatitis (1,1%), neutropenija (1,1%), proteinurija (1,5%) i plućna embolija (1,1%).

Tabelarni prikaz neželjenih efekata

Neželjeni efekti i laboratorijska odstupanja prijavljena kod bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI u usporedbi s bolesnicima koji su primali protokol placebo/FOLFIRI navedeni su u Tabeli 1 prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i kategorijama učestalosti. Neželjeni efekti u Tabeli 1 definisani su kao bilo koji klinički neželjeni efekat ili laboratorijsko odstupanja za koje je u ispitivanju MCRC-a incidenca (svih stepeni) bila $\geq 2\%$ veća u skupini liječenoj afliberceptom u usporedbi s incidencom u skupini koja je primala placebo, uključujući neželjene efekte koji nisu dostigli ovu graničnu vrijednost, ali su odgovarali anti-VEGF razredu i primijećeni su u svim ispitivanjima aflibercepta. Intenzitet neželjenih efekata stepenovan je prema verziji 3.0 Opštih kriterija toksičnosti Nacionalnog instituta za rak (NCI CTC) (stepen $\geq 3 = G \geq 3$). Učestalost pojavljivanja temelji se na svim stepenima, a definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 1 - Neželjeni efekti prijavljeni kod bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI u ispitivanju MCRC-a

**Odobreno
ALMBIH
30.7.2024.**

Organski sistem	Neželjeni efekat	
	Svi stepeni	Stepeni ≥ 3
Infekcije i infestacije		
vrlo često	infekcija (1)	infekcija (1)
često	neutropenijska infekcija/sepsa (1) infekcija mokraćnih putova nazofaringitis	neutropenijska infekcija/sepsa (1)
manje često		infekcija mokraćnih puteva
Poremećaji krvi i limfnog sistema		
vrlo često	leukopenija (2) neutropenija (1),(2) trombocitopenija (2)	leukopenija (2) neutropenija (2)
često	neutropenijska vrućica	neutropenijska vrućica trombocitopenija (2)
Poremećaji imunološkog sistema		
često	preosjetljivost (1)	
manje često		preosjetljivost (1)
Poremećaji metabolizma i prehrane		
vrlo često	smanjen apetit gubitak tjelesne težine	
često	dehidracija (1)	dehidracija (1) smanjen apetit gubitak tjelesne težine
Srčani poremećaji		
manje često	zatajenje srca	
rijetko	smanjena ejakciona frakcija	
Poremećaji nervnog sistema		
vrlo često	glavobolja	
često		glavobolja
manje često	PRES (1),(4)	PRES (1),(4)
Vaskularni poremećaji		
vrlo često	hipertenzija (1) krvarenje (1)	hipertenzija
često	arterijska tromboembolija (1) venska tromboembolija (1)	arterijska tromboembolija (1) venska tromboembolija (1) krvarenje (1)
nepoznato	aneurizme i disekcije arterije	
Poremećaji respiratornog sistema i mediastinuma		
vrlo često	dispneja epistaksa disfonija	
često	orofaringealna bol rinoreja	
manje često		dispneja epistaksa disfonija orofaringealna bol
Poremećaji gastrointestinalnog sistema		
vrlo često	proljev (1) stomatitis bol u abdomenu bol u gornjem dijelu abdomena	proljev (1) stomatitis

često	rektalno krvarenje fistula (1) aftozni stomatitis hemoroidi proktalgija zubobolja	bol u abdomenu bol u gornjem dijelu abdomena
manje često	gastrointestinalna perforacija (1)	gastrointestinalna perforacija (1) rektalno krvarenje fistula (1) aftozni stomatitis proktalgija
Poremećaji jetre i žuči		
vrlo često	povišene vrijednosti AST-a (2) povišene vrijednosti ALT-a (2)	
često		povišene vrijednosti AST-a (2) povišene vrijednosti ALT-a (2)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	
često	hiperpigmentacija kože	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije
manje često	otežano zarastanje rana (1)	otežano zarastanje rana (1)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		
manje često	osteonekroza čeljusti	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		
vrlo često	proteinurija (1),(3) povišene vrijednosti kreatinina u serumu	
često		proteinurija (1),(3)
manje često	nefrotski sindrom (1) trombotička mikroangiopatija (1)	nefrotski sindrom (1) trombotička mikroangiopatija (1)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
vrlo često	astenična stanja	astenična stanja
Napomena: Neželjeni efekti se prijavljuju prema verziji MEDDRA13.1 Medicinskog rječnika za regulatorne poslove, a stepenuju prema NCI CTC verziji 3.0 (1) Vidjeti "Opis odabranih neželjenih efekata" u ovome dijelu (2) Na temelju laboratorijskih vrijednosti (postoci kod bolesnika kod kojih su provedene laboratorijske procjene) (3) Skup kliničkih i laboratorijskih podataka (4) Nije prijavljeno u ispitivanju MCRC-a; međutim, PRES je prijavljen kod bolesnika iz drugih ispitivanja koji su liječeni afliberceptom u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim hemoterapijama, osim protokola FOLFIRI		

U pivotalnom ispitivanju MCRC-a u $\geq 20\%$ bolesnika primijećene su anemija, mučnina, povraćanje, konstipacija, alopecija, povišene vrijednosti alkalne fosfataze i hiperbilirubinemija. Ti su neželjeni efekti bili slični u obje skupine, a njihova incidenca u skupini liječenoj protokolom ZALTRAP/FOLFIRI nije bila $\geq 2\%$ veća od incidence u skupini koja je primala placebo.

Opis odabranih neželjenih efekata

Krvarenje

Kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP postoji povećan rizik od krvarenja, uključujući teške i ponekad smrtonosne događaje krvarenja. U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika sa MCRC-om epizode krvarenja (svih stepeni) bile su prijavljene u 37,8% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 19,0% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Najčešće prijavljen oblik krvarenja bila je blaga epistaksa (stepena 1-2), koja se javila u 27,7% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI.

Krvarenje stepena 3-4, uključujući gastrointestinalno krvarenje, hematuriju i postproceduralno krvarenje, prijavljeno je u 2,9% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI te 1,7% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. U drugim je ispitivanjima kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP primijećeno teško intrakranijalno krvarenje i plućno krvarenje/hemoptiza, uključujući smrtnu slučajevu (vidjeti dio 4.4).

Gastrointestinalna perforacija

Kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP prijavljena je gastrointestinalna perforacija, uključujući smrtonosnu gastrointestinalnu perforaciju. U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika sa MCRC-om gastrointestinalna perforacija (svih stepeni) bila je prijavljena u 3 od 611 bolesnika (0,5%) liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 3 od 605 bolesnika (0,5%) koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Gastrointestinalne perforacije stepena 3-4 javile su se u sva 3 bolesnika (0,5%) liječena protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 2 bolesnika (0,3%) koja su primala protokol placebo/FOLFIRI. U svim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III (populacije s kolorektalnim karcinomom, karcinomom gušterače i karcinomom pluća) incidenca gastrointestinalnih perforacija (svih stepeni) iznosila je 0,8% kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP i 0,3% kod bolesnika koji su primali placebo. Gastrointestinalne perforacije stepena 3-4 javile su se u 0,8% bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP te u 0,2% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Stvaranje fistula

Kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP došlo je do stvaranja fistula na mjestima unutar probavnog sistema i izvan njega. U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika sa MCRC-om fistule (analne, enterovezikalne, enterokutane, kolovaginalne i crijevne) su prijavljene u 9 od 611 bolesnika (1,5%) liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 3 od 605 bolesnika (0,5%) koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Do stvaranja gastrointestinalnih fistula stepena 3 došlo je u 2 bolesnika liječena lijekom ZALTRAP (0,3%), te u 1 bolesnika koji je primao placebo (0,2%). U svim placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima faze III (populacije sa kolorektalnim karcinomom, karcinomom gušterače i karcinomom pluća) incidenca fistula (svih stepeni) iznosila je 1,1% kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP i 0,2% kod bolesnika koji su primali placebo. Fistule stepena 3-4 nastale su u 0,2% bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP, te u 0,1% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Hipertenzija

U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika s MCRC-om hipertenzija (svih stepeni) je prijavljena u 41,2% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 10,7% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Kod bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI primijećen je povećan rizik od hipertenzije stepena 3-4 (uključujući hipertenziju i jedan slučaj esencijalne hipertenzije). Hipertenzija stepena 3 (koja zahtijeva prilagođavanje postojeće antihipertenzivne terapije ili liječenje više nego jednim lijekom) prijavljena je u 1,5% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI te u 19,1% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI. Hipertenzija stepena 4 (hipertenzivna kriza) prijavljena je u 1 bolesnika (0,2%) liječenog protokolom ZALTRAP/FOLFIRI. Među bolesnicima liječenima protokolom ZALTRAP/FOLFIRI kod kojih se razvila hipertenzija stepena 3-4, kod njih 54% je ona nastupila tokom prva dva ciklusa liječenja (vidjeti dio 4.4).

Trombotički i embolijski događaji

Arterijski tromboembolijski događaji

U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika s MCRC-om arterijski tromboembolijski događaji (uključujući tranzitornu ishemijsku ataku, cerebrovaskularni incident, anginu pektoris, intrakardijalni tromb, infarkt miokarda, arterijsku emboliju i ishemijski kolitis) prijavljeni su u 2,6% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 1,5% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Događaji stepena 3-4 javili su se u 11 bolesnika (1,8%) liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 3 bolesnika (0,5%) koja su primala protokol placebo/FOLFIRI. U svim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III (populacije s kolorektalnim karcinomom, karcinomom gušterače i karcinomom pluća) incidenca arterijskih tromboembolijskih događaja (svih stepeni) iznosila je 2,3% kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP i 1,7% kod bolesnika koji su primali placebo. Arterijski tromboembolijski događaji stepena 3-4 javili su se u 1,7% bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP te u 1,0% bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Venski tromboembolijski događaji

Venski tromboembolijski događaji uključuju duboku vensku trombozu i plućnu emboliju. U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika sa MCRC-om venski tromboembolijski događaji svih stepeni javili su se u 9,3% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 7,3% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Venski tromboembolijski događaji stepena 3-4 javili su se u 7,9% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 6,3% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Plućna embolija javila se u 4,6% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 3,5% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. U svim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III (populacije sa kolorektalnim karcinomom, karcinomom gušterače i karcinomom pluća) incidenca venskih tromboembolijskih događaja (svih stepeni) iznosila je 7,1% kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP i 7,1% kod bolesnika koji su primali placebo.

Proteinurija

U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika sa MCRC-om proteinurija (prikupljeno iz kliničkih i laboratorijskih podataka) je prijavljena u 62,2% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 40,7% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Proteinurija stepena 3-4 javila se u 7,9% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 1,2% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Nefrotski sindrom je nastupio u 2 bolesnika (0,5%) liječena protokolom ZALTRAP/FOLFIRI, no ni u jednog bolesnika koji je primao protokol placebo/FOLFIRI. Jednom je bolesniku sa proteinurijom i hipertenzijom liječenom protokolom ZALTRAP/FOLFIRI dijagnosticirana trombotička mikroangiopatija (TMA). U svim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III (populacije sa kolorektalnim karcinomom, karcinomom gušterače i karcinomom pluća) incidenca nefrotskog sindroma iznosila je 0,5% kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP i 0,1% kod bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Neutropenija i neutropenijske komplikacije

U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika sa MCRC-om neutropenija (svih stepeni) je prijavljena u 67,8% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 56,3% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Neutropenija stepena 3-4 primijećena je u 36,7% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 29,5% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Najčešća neutropenijska komplikacija stepena 3-4 bila je neutropenijska vrućica, koja se javila u 4,3% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 1,7% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Neutropenijska infekcija/sepsa stepena 3-4 javila se u 1,5% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 1,2% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI (vidjeti dio 4.4).

Infekcije

Infekcije su se češće javljale kod bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI (svi stepeni: 46,2%; stepen 3-4: 12,3%) nego kod bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI (svi stepeni: 32,7%; stepen 3-4: 6,9%), uključujući infekciju mokraćnih putova, nazofaringitis, infekciju gornjih respiratornih puteva, upalu pluća, infekciju na mjestu katetera i infekciju zuba.

Proljev i dehidracija

U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika sa MCRC-om proljev (svih stepeni) je primijećen u 69,2% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 56,5% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Dehidracija (svih stepeni) je primijećena u 9,0% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 3,0% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Proljev stepena 3-4 prijavljen je u 19,3% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 7,8% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Dehidracija stepena 3-4 prijavljena je u 4,3% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 1,3% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti

U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika sa MCRC-om teške reakcije preosjetljivosti prijavljene su u 0,3% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 0,5% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI (vidjeti dio 4.4).

Otežano zarastanje rana

Liječenje lijekom ZALTRAP može otežati zarastanje rana (popuštanje šavova rane, anastomotski iscjedak). U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika s MCRC-om otežano zarastanje rana bilo je prijavljeno u 3 bolesnika

(0,5%) liječena protokolom ZALTRAP/FOLFIRI i u 5 bolesnika (0,8%) koji su primali protokol placebo/FOLFIRI. Otežano zarastanje rana stepena 3 prijavljeno je u 2 bolesnika (0,3%) liječena protokolom ZALTRAP/FOLFIRI, no ni u jednog bolesnika koji je primao protokol placebo/FOLFIRI. U svim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III (populacije s kolorektalnim karcinomom, karcinomom gušterače i karcinomom pluća) incidenca otežanog zarastanja rana (svih stepeni) iznosila je 0,5% kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP i 0,4% kod bolesnika koji su primali placebo. Otežano zarastanje rana stepena 3-4 javilo se u 0,2% bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP, no ni u jednog bolesnika koji je primao placebo (vidjeti dio 4.4).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

PRES nije prijavljen u pivotalnom ispitivanju faze III u kojem su sudjelovali bolesnici sa MCRC-om. U drugim je ispitivanjima PRES prijavljen kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP u monoterapiji (0,5%) i u kombinaciji sa drugim hemoterapijama (vidjeti dio 4.4).

Dodatni neželjeni efekti i laboratorijska odstupanja (svih stepeni) prijavljena u $\geq 5\%$ više bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI nego bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI

Sljedeće neželjeni efekti i laboratorijska odstupanja (svih stepeni) prijavljena su u $\geq 5\%$ više bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI nego bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI (od težih prema lakšima): leukopenija (svi stepeni: 78,3% naspram 72,4%; stepen 3-4: 15,6% naspram 12,2%), povišene vrijednosti AST-a (svi stepeni: 57,5% naspram 50,2%; stepen 3-4: 3,1% naspram 1,7%), stomatitis (svi stepeni: 50,1% naspram 32,9%; stepen 3-4: 12,8% naspram 4,6%), umor (svi stepeni: 47,8% naspram 39,0%; stepen 3-4: 12,6% naspram 7,8%), trombocitopenija (svi stepeni: 47,4% naspram 33,8%; stepen 3-4: 3,3% naspram 1,7%), povišene vrijednosti ALT-a (svi stepeni: 47,3% naspram 37,1%; stepen 3-4: 2,7% naspram 2,2%), smanjen apetit (svi stepeni: 31,9% naspram 23,8%; stepen 3-4: 3,4% naspram 1,8%), gubitak tjelesne težine (svi stepeni: 31,9% naspram 14,4%; stepen 3-4: 2,6% naspram 0,8%), disfonija (svi stepeni: 25,4% naspram 3,3%; stepen 3-4: 0,5% naspram 0), glavobolja (svi stepeni: 22,3% naspram 8,8%; stepen 3-4: 1,6% naspram 0,3%), astenija (svi stepeni: 18,3% naspram 13,2%; stepen 3-4: 5,1% naspram 3,0%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (svi stepeni: 11,0% naspram 4,3%; stepen 3-4: 2,8% naspram 0,5%) hiperpigmentacija kože (svi stepeni: 8,2% naspram 2,8%; stepen 3-4: 0 naspram 0).

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost primjene u pedijatrijskoj populaciji.

Druge posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Od 611 bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI u pivotalnom ispitivanju kod bolesnika s MCRC-om, njih 172 (28,2%) bila su u dobi ≥ 65 i < 75 godina, a 33 bolesnika (5,4%) bila su u dobi od ≥ 75 godina. U starijih bolesnika (≥ 65 godina) može postojati veća vjerojatnoća neželjenih efekata. Incidenca proljeva, omaglice, astenije, gubitka tjelesne težine i dehidracije bila je $\geq 5\%$ veća u starijih nego u mlađih bolesnika. Starije bolesnike treba pažljivo motriti zbog mogućeg razvoja proljeva i dehidracije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

U tri placebo kontrolirana ispitivanja faze III neželjeni efekti kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP koji su na početku liječenja imali blago oštećenje bubrežne funkcije (N=352) bile su usporedive sa neželjenim efektima primijećenim kod bolesnika sa normalnom bubrežnom funkcijom (N=642). Lijeком ZALTRAP liječen je mali broj bolesnika koji su na početku liječenja imali umjereno/teško oštećenje bubrežne funkcije (N=49). U tih su bolesnika događaji nevezani uz bubrege u načelu bili usporedivi kod bolesnika sa oštećenjem bubrežne funkcije i onih sa normalnom bubrežnom funkcijom, izuzevši $> 10\%$ veću incidencu dehidracije (svih stepeni) (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, ZALTRAP može imati imunogeno djelovanje.

Ukupno je u svim onkološkim kliničkim ispitivanjima u testu antitijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) primijećena podjednaka incidenca odgovora sa niskim titrom protutijela na lijek (nakon početka ispitivanja) i kod bolesnika koji su primali placebo i kod bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP (3,3% naspram 3,8%).

Odgovor sa visokim titrom protutijela na aflibercept nije utvrđen ni u jednoga bolesnika. Sedamnaest (17) bolesnika liječenih lijekom ZALTRAP (1,6%) i dva (2) bolesnika koja su primala placebo također su imali pozitivan nalaz testa na neutralizirajuća protutijela. U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika sa MCRC-om pozitivni odgovori u ADA testu primijećeni su u većem broju kod bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4%)] nego u onih liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5%)]. U pivotalnom ispitivanju kod bolesnika sa MCRC-om pozitivni nalazi testa na neutralizirajuća protutijela također su primijećeni u većem broju kod bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38%)] nego u onih liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19%)]. Nije primijećen učinak na farmakokinetički profil aflibercepta kod bolesnika sa pozitivnim nalazom testa imunogenosti.

S obzirom na slične rezultate ADA testa kod bolesnika koji primaju placebo ili ZALTRAP, stvarna incidenca imunogenosti kod primjene lijeka ZALTRAP utemeljena na tim testovima vjerovatno je precijenjena.

Podaci o imunogenosti uvelike ovise o osjetljivosti i specifičnosti testa. Osim toga, na primijećenu incidencu pozitivnih nalaza testa na protutijela može uticati nekoliko faktora, uključujući rukovanje uzorkom, vrijeme prikupljanja uzorka, istovremeno primijenjene lijekove i osnovnu bolest. Iz tog razloga usporedba incidence protutijela na ZALTRAP s incidencom protutijela na druge lijekove može navesti na krivi trag.

Prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilancu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića b.b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Nema podataka o sigurnosti aflibercepta primijenjenog u dozama višima od 7 mg/kg svake 2 sedmice ili 9 mg/kg svake 3 sedmice. Najčešće prijavljeni neželjeni efekti pri tim dozama slični su neželjenim efektima primijećenima kod primjene terapijske doze.

Ne postoji specifičan protulijek za predoziranje lijekom ZALTRAP. Slučajeve predoziranja treba zbrinuti uvođenjem odgovarajućih suportivnih mjera, naročito kad je u pitanju praćenje i liječenje hipertenzije i proteinurije. Bolesnik mora ostati pod strogim ljekarskim nadzorom kako bi se uočili mogući neželjeni efekti (vidjeti dio 4.8).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostali antineoplastici, ATC oznaka: L01XX44

Zaltrap je biološki lijek.

**Odobreno
ALMBIH
30.7.2024.**

Mehanizam djelovanja

Vaskularni endotelni faktor rasta A i B (engl. *vascular endothelial growth factor A and B*, VEGF-A, VEGF-B) i placentarni faktor rasta (engl. *placental growth factor*, PlGF) članovi su VEGF obitelji angiogenih faktora koji mogu djelovati kao snažni faktori mitogene, hemotaktične i vaskularne propusnosti za endotelne stanice. VEGF-A djeluje putem dvaju receptorskih tirozin kinaza, VEGFR-1 i VEGFR-2, koje se nalaze na površini endotelnih stanica. PlGF i VEGF-B vežu se samo za VEGFR-1, koji se također nalazi na površini leukocita. Ako VEGF-A previše aktivira te receptore, može doći do patološke neovaskularizacije i prekomjerne vaskularne propusnosti. PlGF se također povezuje s patološkom neovaskularizacijom i uključivanjem upalnih stanica u tumore.

Aflibercept, u naučnoj literaturi poznat i kao VEGF TRAP, je rekombinantni fuzijski protein koji se sastoji od dijelova vanstaničnih domena humanih VEGF receptora 1 i 2 koji su spojeni za dio Fc humanog IgG1 i koji na sebe vezuju VEGF. Aflibercept se proizvodi rekombinantnom DNA tehnologijom na ekspresijskom sistemu stanica sisara K-1 iz jajnika kineskog hrčka (CHO). Aflibercept je dimerni glikoprotein proteinske molekularne težine 97 kilodaltona (kDa), a sadrži glikozilaciju koja čini dodatnih 15% ukupne molekularne mase, pa ukupna molekularna težina iznosi 115 kDa.

Aflibercept djeluje kao topivi lažni receptor koji se veže za VEGF-A s većim afinitetom nego njegovi prirodni receptori, a veže se i za povezane ligande PlGF i VEGF-B. Djelujući kao zamka za ligande, aflibercept sprečava vezanje endogenih liganada za njima srodne receptore i tako blokira signalizaciju posredovanu receptorima.

Aflibercept blokira aktivaciju VEGF receptora i proliferaciju endotelnih stanica te tako inhibira rast novih krvnih sudova koje tumore opskrbljuju kisikom i hranjivim supstancama.

Aflibercept se veže za humani VEGF-A (konstanta ravnoteže disocijacije K_D od 0,5 pM za VEGF-A₁₆₅ i 0,36 pM za VEGF-A₁₂₁), humani PlGF (K_D od 39 pM za PlGF-2) i humani VEGF-B (K_D od 1,92 pM) i tako nastaje stabilan, inertan kompleks koji nema mjerljivu biološku aktivnost.

Farmakodinamički efekti

Primjena aflibercepta u miševa sa ksenotransplantacijskim i alotransplantacijskim tumorima inhibirala je rast različitih vrsta karcinoma.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka ZALTRAP ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju kod bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su prethodno bili liječeni terapijom na bazi oksaliplatina, uz prethodnu primjenu bevacizumaba ili bez nje. Ukupno je 1226 bolesnika randomizirano (1:1) da primaju ili ZALTRAP (N=612; 4 mg/kg u obliku jednosatne intravenske infuzije primijenjene 1. dana) ili placebo (N=614) u kombinaciji s 5-fluorouracilom i irinotekanom [FOLFIRI: intravenska infuzija irinotekana u dozi od 180 mg/m² tokom 90 minuta i intravenska infuzija folne kiseline (dl racemična) u dozi od 400 mg/m² tokom 2 sata, koje se primjenjuju istovremeno kroz Y-liniju 1. dana, nakon čega slijedi intravenska bolusna injekcija 5-FU u dozi od 400 mg/m², a zatim kontinuirana intravenska infuzija 5-FU u dozi od 2400 mg/m² tokom 46 sati]. Ciklusi liječenja su u obje skupine ponavljani svake 2 sedmice. Bolesnici su liječeni do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje. Liječenje je dodijeljeno prema stratifikaciji na temelju ECOG statusa (0 naspram 1 naspram 2) i prethodnog liječenja bevacizumabom (da ili ne).

Bolesnici su bili ravnomjerno raspoređeni u skupine s obzirom na demografske karakteristike (dob, rasa, ECOG status i status prethodnog liječenja bevacizumabom). Medijan dobi 1226 bolesnika randomiziranih u ispitivanju iznosio je 61 godinu, 58,6% ispitanika bili su muškarci, u 97,8% bolesnika je početni ECOG status (engl. *performance status*, PS) bio 0 ili 1, a u 2,2% bolesnika je početni ECOG status bio 2. Od 1226 randomiziranih bolesnika, njih 89,4% koji su primali protokol placebo/FOLFIRI i 90,2% liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI prethodno je primalo kombiniranu hemoterapiju na bazi oksaliplatina u metastatskim/uznapredovalim uslovima. Približno je 10% bolesnika (10,4% bolesnika koji su primali protokol placebo/FOLFIRI i 9,8% bolesnika liječenih protokolom ZALTRAP/FOLFIRI) prethodno primalo adjuvantnu hemoterapiju na bazi oksaliplatina, a bolest im je progredirala tokom ili unutar 6 mjeseci nakon

završetka terapije. Protokoli na bazi oksaliplatina primijenjeni su u kombinaciji s bevacizumabom u 373 bolesnika (30,4%).

Ukupni rezultati djelotvornosti za protokol ZALTRAP/FOLFIRI u usporedbi s protokolom placebo/FOLFIRI sažeti su na Slici 1 i u Tabeli 2.

Slika 1 - Ukupno preživljenje (mjeseci) - Kaplan-Meierove krivulje prema ispitivanoj skupini - ITT populacija (populacija svih uključenih bolesnika)

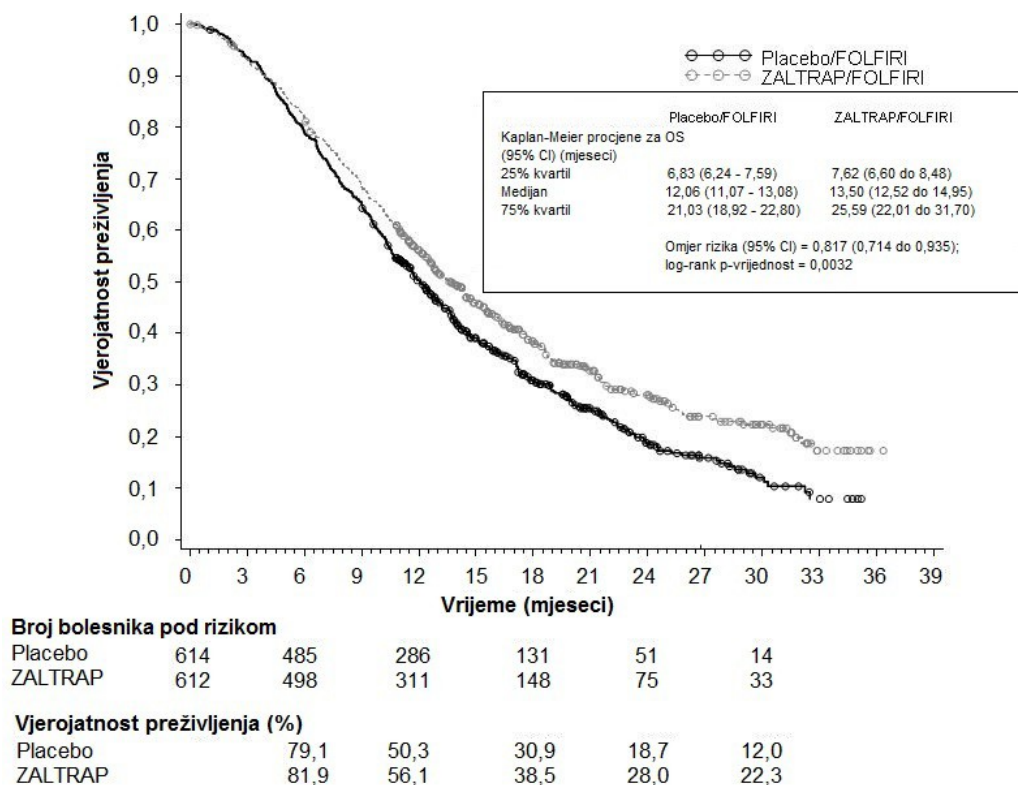


Tabela 2 - Glavne mjere ishoda za djelotvornost^a - ITT populacija

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj smrtnih događaja, n(%)	460 (74,9%)	403 (65,8%)
Medijana ukupnog preživljenja (95% CI) (mjeseci)	12,06 (11,07 do 13,08)	13,50 (12,52 do 14,95)
Stratificirani omjer rizika (95% CI)	0,817 (0,714 do 0,935)	
p-vrijednost stratificiranog log-rang testa	0,0032	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) ^b		
Broj događaja, n(%)	454 (73,9%)	393 (64,2%)
Medijan PFS-a (95% CI) (mjeseci)	4,67 (4,21 do 5,36)	6,90 (6,51 do 7,20)
Stratificirani omjer rizika (95% CI)	0,758 (0,661 do 0,869)	

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
p-vrijednost stratificiranog log-rang testa	0,00007	
Stopa ukupnog odgovora (CR+PR) (95% CI) (%) ^c	11,1 (8,5 do 13,8)	19,8 (16,4 do 23,2)
p-vrijednost stratificiranog Cochran-Mantel-Haenszelovog testa	0,0001	
^a Stratificirano na temelju ECOG statusa (0 naspram 1 naspram 2) i prethodno liječenja bevacizumabom (da naspram ne).		
^b PFS (na temelju ocjene tumora prema procjeni neovi snog ocjenjivačkog povjerenstva): prag značajnosti iznosi 0,0001		
^c Ukupna stopa objektivnog odgovora prema procjeni nezavisne ocjenjivačke komisije		

Provedene su analize za ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) prema faktorima stratifikacije. Kod bolesnika koji su prethodno liječeni bevacizumabom prijavljen je brojčano niži učinak liječenja protokolom ZALTRAP/FOLFIRI na OS nego kod bolesnika koji prethodno nisu bili izloženi bevacizumabu, ali nisu pronađeni dokazi heterogenosti učinka liječenja (test interakcije nije značajan). Rezultati prema prethodnoj izloženosti bevacizumabu sažeti su u Tabeli 3.

Tablica 3 - OS i PFS prema prethodnoj izloženosti bevacizumabu^a - ITT populacija

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Ukupno preživljenje		
Bolesnici prethodno liječeni bevacizumabom (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Medijan OS-a (95% CI) (mjeseci)	11,7 (9,96 do 13,77)	12,5 (10,78 do 15,47)
Omjer rizika (95% CI)	0,862 (0,676 do 1,100)	
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni bevacizumabom (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Medijan OS-a (95% CI) (mjeseci)	12,4 (11,17 do 13,54)	13,9 (12,72 do 15,64)
Omjer rizika (95% CI)	0,788 (0,671 do 0,925)	
Preživljenje bez progresije bolesti		
Bolesnici prethodno liječeni bevacizumabom (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Medijan PFS-a (95% CI) (mjeseci)	3,9 (3,02 do 4,30)	6,7 (5,75 do 8,21)
Omjer rizika (95% CI)	0,661 (0,512 do 0,852)	
Bolesnici koji prethodno nisu liječeni bevacizumabom (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Medijan PFS-a (95% CI) (mjeseci)	5,4 (4,53 do 5,68)	6,9 (6,37 do 7,20)
Omjer rizika (95% CI)	0,797 (0,679 do 0,936)	
^a Određeno korištenjem sistema interaktivnog govornog odziva (engl. <i>Interactive Voice Response System</i> , IVRS)		

Provedena je i analiza za OS i PFS prema ECOG statusu. Omjer rizika (95% CI) za ukupno preživljenje iznosio je 0,77 (0,64 do 0,93) za ECOG status 0 i 0,87 (0,71 do 1,06) za ECOG status 1. Omjer rizika (95% CI) preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 0,76 (0,63 do 0,91) za ECOG status 0 i 0,75 (0,61 do 0,92) za ECOG status 1.

U Tabeli 4 sažete su *post-hoc* analize kod bolesnika koji prethodno jesu i u onih koji prethodno nisu primili liječenje bevacizumabom; u analize nisu bili uključeni bolesnici kod kojih je bolest uznapredovala tokom ili unutar 6 mjeseci nakon adjuvantnog liječenja.

Tabela 4 - *Post-hoc* analize u koje nisu bili uključeni adjuvantni bolesnici^{a,b}

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Bolesnici koji su prethodno primali bevacizumab, izuzevši samo adjuvantne bolesnike (n (%))	179 (32,5%)	177 (32,1%)
Medijan ukupnog preživljenja (95% CI) (mjeseci)	11,7 (9,66 do 13,27)	13,8 (11,01 do 15,87)
Omjer rizika (95% CI)	0,812 (0,634 do 1,042)	
Medijan PFS-a (95% CI) (mjeseci)	3,9 (3,02 do 4,30)	6,7 (5,72 do 8,21)
Omjer rizika (95% CI)	0,645 (0,498 do 0,835)	
Bolesnici koji prethodno nisu primali bevacizumab, izuzevši samo adjuvantne bolesnike (n (%))	371 (67,5%)	375 (67,9%)
Medijan ukupnog preživljenja (95% CI) (mjeseci)	12,4 (11,17 do 13,54)	13,7 (12,71 do 16,03)
Omjer rizika (95% CI)	0,766 (0,645 do 0,908)	
Medijan PFS-a (95% CI) (mjeseci)	5,3 (4,50 do 5,55)	6,9 (6,24 do 7,20)
Omjer rizika (95% CI)	0,777 (0,655 do 0,921)	

^a Određeno korištenjem sistema interaktivnog govornog o ziva (engl. *Interactive Voice Response System, IVRS*)

^b Ukupno preživljenje u III I populaciji, izuzevši bolesnike kod kojih je bolest uznapredovala tokom ili unutar 6 mjeseci nakon adjuvantnoga liječenja, ukazalo je na omjer rizika (95% CI) od 0,78 (0,68 do 0,90) [medijan OS-a (95% CI) uz placebo/FOLFIRI iznosio je 11,9 mjeseci (10,88 do 13,01), a uz ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 mjeseci (12,68 do 15,44)]

Analize ukupnog preživljenja i preživljenja bez progresije bolesti u ostalim podskupinama prema dobi (< 65; ≥ 65), spolu, prisutnosti metastaza samo u jetri, hipertenziji u anamnezi i broju zahvaćenih organa ukazale su na bolji učinak liječenja protokolom ZALTRAP/FOLFIRI nego protokolom placebo/FOLFIRI.

U analizi ukupnog preživljenja po podskupinama, u populaciji bolesnika u dobi od < 65 godina i ≥ 65 godina koji su primili protokol ZALTRAP/FOLFIRI primijećen je koristan učinak dosljedan s učinkom postignutim u cjelokupnoj populaciji.

Eksplorativne analize biomarkera provedene su u VELOUR ispitivanju uključujući analize RAS mutacijskog statusa u 482 od 1226 bolesnika (n=240 aflibercept; 242 placebo). U bolesnika s RAS divljim tipom tumora, omjer hazarda (95% CI) za OS bio je 0,7 (0,5-1,0) s medijanom ukupnog preživljenja od 16,0 mjeseci za bolesnike liječene afliberceptom te 11,7 mjeseci za bolesnike koji su primali placebo. Odgovarajući podaci u bolesnika s RAS mutiranim tipovima tumora pokazali su omjer hazarda za ukupno preživljenje od 0,9 (0,7-1,2) s medijanom od 12,6 mjeseci za aflibercept odnosno 11,2 mjeseci za placebo. Ti su podaci eksplorativni, a test statističke interakcije nije bio značajan (manjak dokaza za heterogenost učinka liječenja između podskupina RAS divljeg tipa i RAS mutiranog tipa).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu provođenja ispitivanja lijeka ZALTRAP u svim podskupinama pedijatrijske populacije u adenokarcinomu kolona i rektuma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva opisana u nastavku u velikoj su mjeri utvrđena populacijskom farmakokinetičkom analizom podataka prikupljenih u 1507 bolesnika sa različitim vrstama uznapredovalih zloćudnih tumora.

Apsorpcija

U nekliničkim tumorskim modelima biološki aktivne doze aflibercepta bile su u korelaciji s dozama potrebnima za postizanje koncentracije slobodnog aflibercepta u krvotoku koja bi bila veća od koncentracije aflibercepta vezanog za VEGF. Koncentracije aflibercepta vezanog za VEGF u krvotoku povećavaju se s dozom aflibercepta sve dok većina dostupnog VEGF-a nije vezana. Daljnja povećanja doze aflibercepta dovela su do s dozom povezanog povećanja koncentracije slobodnog aflibercepta u krvotoku, ali samo do malog dodatnog povećanja koncentracije aflibercepta vezanog za VEGF.

Kod bolesnika se ZALTRAP primjenjuje u intravenskoj dozi od 4 mg/kg svake dvije sedmice, pri čemu se u krvotoku postižu koncentracije slobodnog aflibercepta veće od koncentracija aflibercepta vezanog za VEGF.

Pri preporučenom režimu doziranja od 4 mg/kg svake dvije sedmice koncentracije slobodnog aflibercepta do drugoga su ciklusa dosegle razinu približnu koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže, pri čemu je kumulacija bila zanemariva (omjer kumulacije iznosio je 1,2 u stanju dinamičke ravnoteže u odnosu na prvu primjenu).

Distribucija

Volumen distribucije slobodnog aflibercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 8 litara.

Biotransformacija

Budući da je aflibercept protein, nisu provedena ispitivanja metabolizma. Očekuje se razgradnja aflibercepta u malene peptide i pojedinačne aminokiseline.

Eliminacija

Klirens slobodnog aflibercepta odvija se prvenstveno vezanjem za endogeni VEGF, pri čemu nastaje stabilan i neaktivan kompleks. Kao i kod drugih velikih proteina, očekuje se sporiji klirens slobodnog i vezanog aflibercepta drugim bioloških mehanizmima, poput proteolitičkog katabolizma.

Pri dozama većima od 2 mg/kg klirens slobodnog aflibercepta iznosio je približno 1,0 l na dan, uz terminalni poluvijek od 6 dana.

Proteini visoke molekularne težine ne izlučuju se iz tijela bubrezima, pa se očekuje minimalno izlučivanje aflibercepta kroz bubrege.

Linearnost/nelinearnost

U skladu s ciljnom posredovanom dispozicijom lijeka, slobodni aflibercept ima brži (nelinearni) klirens pri dozama manjima od 2 mg/kg, što je vjerovatno posljedica visokog afiniteta vezivanja aflibercepta za endogeni VEGF. Linearni klirens primijećen u rasponu doza od 2 do 9 mg/kg vjerovatno je posljedica nezasićenih bioloških mehanizama eliminacije, poput proteinskog katabolizma.

Druge posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Dob nije utjecala na farmakokinetiku slobodnog aflibercepta.

Rasa

U populacijskoj analizi nije primijećen uticaj rase.

Spol

Spol je bila najznačajnija kovarijanta kojom se mogla objasniti interindividualna varijabilnost kada su u pitanju klirens i volumen slobodnog aflibercepta; naime, u muškaraca je klirens bio 15,5% veći, a volumen distribucije 20,6% veći nego u žena. Navedene razlike ne utiču na izloženost zbog doziranja utemeljenog na tjelesnoj težini, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju spola.

Tjelesna težina

Tjelesna težina uticala je na klirens i volumen distribucije slobodnog aflibercepta, pa je kod bolesnika tjelesne težine ≥ 100 kg izloženost afliberceptu bila 29% veća.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena ispitivanja lijeka ZALTRAP kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u 1507 bolesnika s različitim vrstama uznapredovalih zloćudnih tumora koji su primali ZALTRAP u kombinaciji s hemoterapijom ili bez nje, 63 bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 1,0 \times - 1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) i 5 bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 1,5 \times - 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) liječeno je lijekom ZALTRAP. U tih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene

funkcije nije bilo učinka na klirens aflibercepta. Nema dostupnih podataka o primjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 3 x GGN i bilo koja vrijednost AST-a).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena službena ispitivanja lijeka ZALTRAP kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Provedena je populacijska farmakokinetička analiza podataka prikupljenih u 1507 bolesnika s različitim vrstama uznapredovalih zloćudnih tumora koji su primali ZALTRAP u kombinaciji s hemoterapijom ili bez nje. Navedena je populacija uključivala 549 bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (CL_{CR} između 50-80 ml/min), 96 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CL_{CR} između 30-50 ml/min) i 5 bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Ta populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na značajne razlike u klirensu niti sistemskoj izloženosti (AUC) slobodnom afliberceptu kod bolesnika s umjerenim ili blagim oštećenjem bubrežne funkcije pri dozi lijeka ZALTRAP od 4 mg/kg u usporedbi s cjelokupnom ispitivanom populacijom. Zbog vrlo ograničenih dostupnih podataka ne mogu se donijeti zaključci o primjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. U malobrojnih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije izloženost lijeku bila je slična onoj primijećenoj kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikologija i farmakologija u životinja

Intravenska primjena aflibercepta u makaki majmuna svakih sedam dana/svake dvije sedmice tokom najviše 6 mjeseci uzrokovala je promjene na kostima (uticaj na ploču rasta te aksijalni i apendikularni kostur), u nosnoj šupljini, na bubrezima, jajnicima i nadbubrežnoj žlijezdi. Većina nalaza povezanih s afliberceptom primijećena je pri najnižoj ispitivanoj dozi pri kojoj je izloženost u plazmi slična onoj kod bolesnika kod primjene terapijske doze. Većina učinaka izazvanih afliberceptom povukla se nakon razdoblja od 5 mjeseci bez primjene lijeka, osim nalaza na kostima i u nosnoj šupljini. Za većinu se nalaza smatralo da su povezani s farmakološkom aktivnošću aflibercepta.

Primjena aflibercepta uzrokovala je otežano zarastanje rana u kunića. U modelima dubokih ekscizijskih i incizijskih rana na koži primjena aflibercepta smanjila je fibrozni odgovor, neovaskularizaciju, epidermalnu hiperplaziju/ponovnu epitelizaciju i otpornost na istezanje. Aflibercept je povisio krvni pritisak u normotenzivnih glodavaca.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila kancerogenost ili mutagenost aflibercepta.

Poremećaj plodnosti

Nisu provedena posebna istraživanja na životinjama kojima bi se ocijenio učinak aflibercepta na plodnost. Međutim, rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza ukazuju na to da bi aflibercept mogao poremetiti reproduktivnu funkciju i plodnost. U spolno zrelih ženki makaki majmuna pronađeni su dokazi inhibicije funkcije jajnika i razvoja folikula. U tih je životinja također izostao normalan menstrualni ciklus. U spolno zrelih mužjaka makaki majmuna primijećena je smanjena pokretljivost spermija i povećana Incidenca morfoloških anomalija spermatozoida. Nije utvrđena granica izloženosti za navedene učinke u ljudi. Ti su se učinci u potpunosti povukli unutar 8-18 sedmica nakon posljednje injekcije.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Pokazalo se da aflibercept ima embriotoksična i teratogena svojstva kada se primjenjuje intravenski u skotnih ženki kunića svaka 3 dana tokom razdoblja organogeneze (od 6. do 18. dana gestacije) pri dozama od približno 1 do 15 puta većima od doze od 4 mg/kg svake 2 sedmice primijenjene u ljudi. Primijećeni učinci uključivali su smanjenje tjelesne težine majke, povećan broj resorpcija ploda te povećanu incidencu vanjskih, visceralnih i koštanih malformacija fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Saharoza
Natrij hlorid
Natrij citrat, dihidrat
Citratna kiselina, hidrat
Polisorbat 20
Natrij hidrogenfosfat heptahidrat
Natrij dihidrogenfosfat hidrat
Natrij hidroksid i/ili hloridna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima niti rastvaračima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine.

Nakon razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost razrijeđenog lijeka tokom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, te tokom 8 sati na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stanovišta, rastvor za infuziju se mora odmah primijeniti.

Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uslovi čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Razrijeđen lijek ne bi se smio čuvati duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uslovima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uslove čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

- — Prozirna bočica volumena 5 ml od borosilikatnog stakla (tip I) sa 4 ml koncentrata, zatvorena čepom sa rubnikom koji ima "flip-off" kapicu i uloženu obloženu zaštitnu pločicu. Pakovanje sa 1 bočicom.
- — Prozirna bočica volumena 10 ml od borosilikatnog stakla (tip I) sa 8 ml koncentrata, zatvorena čepom sa rubnikom koji ima "flip-off" kapicu i uloženu obloženu zaštitnu pločicu. Pakovanje sa 1 bočicom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

ZALTRAP je sterilni nepirogeni koncentrat koji ne sadrži konzervanse, pa rastvor za infuziju mora pripremiti zdravstveni djelatnik uz korištenje postupaka za sigurno rukovanje i aseptičke tehnike.

Pri rukovanju lijekom ZALTRAP nužan je oprez, a u obzir treba uzeti mjere zaštite od kontaminacije, osobnu zaštitnu opremu (npr. rukavice) i postupke pripreme.

Odobreno
ALMBIH
30.7.2024.

Priprema rastvora za infuziju

- Prije upotrebe vizualno pregledajte bočicu lijeka ZALTRAP. Koncentrat za rastvor mora biti bistar i ne smije sadržavati čestice.
- Na temelju doze koja je potrebna za bolesnika izvucite odgovarajući volumen ZALTRAP koncentrata iz bočice. Za pripremu rastvora za infuziju možda će biti potrebno više od jedne bočice.
- Razrijedite lijek do željenog volumena za primjenu miješanjem sa rastvorom natrij hlorida od 9 mg/ml (0,9%) ili rastvorom glukoze za infuziju (5%). Koncentracija pripremljenog ZALTRAP rastvora za intravensku infuziju mora se kretati u rasponu od 0,6 mg/ml do 8 mg/ml aflibercepta.
- Moraju se koristiti infuzijske vrećice od PVC-a s DEHP-om ili poliolefinske infuzijske vrećice.
- Razrijeđeni rastvor treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li čestice i je li promijenio boju. Ako se utvrdi promjena boje ili prisutnost čestica, pripremljeni rastvor treba baciti.
- Bočica lijeka ZALTRAP namijenjena je za jednokratnu upotrebu. Ne smije se ponovno iglom ulaziti u bočicu nakon prvoga probijanja zaštitnog čepa. Neupotrijebljeni koncentrat mora se baciti.

Primjena rastvora

Razrijeđeni rastvor lijeka ZALTRAP primjenjuje se kompletima za infuziju koji sadrže polietersulfonski filter veličine 0,2 mikrona.

Kompleti za infuziju moraju biti načinjeni od jednoga od sljedećih materijala:

- polivinilhlorida (PVC) koji sadrži bis(2-etilheksil)ftalat (DEHP)
- PVC-a bez DEHP-a koji sadrži trioktil-trimelitat (TOTM)
- polipropilena
- polietilenom obloženog PVC-a
- poliuretana

Ne smiju se primjenjivati filteri načinjeni od polivinilidenfluorida (PVDF) ili najlona.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

ZU - Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto proizvodnje)

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

Nositelj odobrenja Bosni i Hercegovini

Amicus Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1
71000 Sarajevo

**Odobreno
ALMBIH
30.7.2024.**

Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM IZDAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET U BOSNI I HERCEGOVINI

ZALTRAP, 25mg/1 ml (aflibercept), koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 100 mg/4 ml:
04-07.3-2-12912/23 od 30.07.2024.

ZALTRAP, 25mg/1 ml (aflibercept), koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 200 mg/8 ml:
04-07.3-2-12913/23 od 30.07.2024.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE TEKSTA

30.07.2024.

**Odobreno
ALMBIH
30.7.2024.**