

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περιθαλψής να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZALTRAP 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 25 mg aflibercept\*.

1 φιαλίδιο των 4 ml πυκνό διάλυμα περιέχει 100 mg aflibercept.

1 φιαλίδιο των 8 ml πυκνό διάλυμα περιέχει 200 mg aflibercept.

\* Η δραστική ουσία Aflibercept παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών στην ωοθήκη κινέζικου χάμστερ (CHO) K-1.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZALTRAP σε συνδυασμό με το χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFIRI (ιρινοτεκάνη/5-φθοριουρακίλη/φυλλινικό οξύ) ενδείκνυται σε ενήλικες με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (MCRC) των οποίων η νόσος είναι ανθεκτική ή έχει εξελιχθεί μετά από θεραπευτικό σχήμα που περιέχει οξεαλιπλατίνη.

##### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ZALTRAP πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων.

##### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του ZALTRAP είναι 4 mg/kg βάρους σώματος που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση τουλάχιστον 1 ώρα, ακολουθούμενη από σχήμα FOLFIRI. Αυτό θεωρείται ως ένας κύκλος θεραπείας.

Το δοσολογικό σχήμα FOLFIRI που χρησιμοποιείται είναι 180 mg/m<sup>2</sup> ιρινοτεκάνη με ενδοφλέβια έγχυση για τουλάχιστον 90 λεπτά και 400 mg/m<sup>2</sup> φυλλινικό οξύ (dl ρακεμικό μίγμα) με ενδοφλέβια έγχυση για τουλάχιστον 2 ώρες ταυτόχρονα, την πρώτη ημέρα, με χρήση γραμμής-Y, ακολουθούμενο από 400 mg/m<sup>2</sup> 5-φθοριουρακίλης (5-FU) με ενδοφλέβια έγχυση εφόδου και 2400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU (5-φθοριουρακίλη) συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης για 46 ώρες.

Ο κύκλος θεραπείας επαναλαμβάνεται κάθε 2 εβδομάδες.

Η θεραπεία με ZALTRAP θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή σε περίπτωση εμφάνισης μη αποδεκτής τοξικότητας.

##### Τροποποίηση της δόσης

Το ZALTRAP θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4):

- Σοβαρής αιμορραγίας
- Γαστρεντερικής διάτρησης
- Σχηματισμού συριγγίου
- Μη επαρκώς ελεγχόμενης υπέρτασης με αντιυπερτασική αγωγή ή την εμφάνιση υπερτασικής κρίσης ή υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας
- Αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων
- Φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων βαθμού 4 (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής)
- Νεφρωσικού συνδρόμου ή θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας
- Σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων του βρογχόσπασμου, δύσπνοιας, αγγειοοιδήματος και αναφυλαξίας) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)
- Επιβάρυνσης της επώλυσης τραύματος που απαιτεί ιατρική παρέμβαση
- Συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) (επίσης γνωστή ως σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας)

Το ZALTRAP θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

| Καθυστέρηση θεραπείας ή τροποποίησης δοσολογικού σχήματος ZALTRAP/FOLFIRI  |  |
|--|--|
| Ουδετεροπενία ή θρομβοπενία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)  | Η χορήγηση ZALTRAP/FOLFIRI θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\geq 75 \times 10^9/L$ .  |
| Εμπύρετη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική σηψαιμία   | Η δόση ιρινοτεκάνης θα πρέπει να μειωθεί κατά 15-20% σε επόμενους κύκλους.<br><br>Σε περίπτωση επανεμφάνισης, οι δόσεις εφόδου και έγχυσης της 5-FU θα πρέπει να μειωθούν κατά 20% σε επόμενους κύκλους.<br><br>Σε περίπτωση επανεμφάνισης και μετά τη μείωση των δόσεων ιρινοτεκάνης και 5-FU, εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ZALTRAP σε 2 mg/kg.<br><br>Εξετάζεται η ενδεχόμενη χρήση του παράγοντα διεγερσης-αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF). |
| Ήπιας έως μέτριας μορφής αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο ZALTRAP (συμπεριλαμβανομένων της έξαψης, εξανθήματος, κνίδωσης και κνησμού) (βλ. παράγραφο 4.4) | Η έγχυση θα πρέπει να ανασταλεί προσωρινά έως ότου υποχωρήσει η αντίδραση. Ως θεραπεία μπορεί να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή ή / και αντιισταμινικά, όπως ενδείκνυται κλινικά.<br><br>Προηγηθείσα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή / και αντιισταμινικά μπορεί να εξεταστεί σε επόμενους κύκλους.  |
| Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων του βρογχόσπασμου, δύσπνοιας, αγγειοοιδήματος, και αναφυλαξίας) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)   | Το ZALTRAP/FOLFIRI θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη ιατρική θεραπεία.  |

| Καθυστέρηση θεραπείας και τροποποίησης δόσης ZALTRAP |  |
|--|--|
| Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)                         | Η λήψη ZALTRAP θα πρέπει να αναστέλλεται προσωρινά έως ότου ρυθμιστεί η υπέρταση.<br><br>Σε περίπτωση υποτροπιάζουσας ιατρικής σημαντικής ή σοβαρής υπέρτασης, ανεξάρτητα από τη χορήγηση βέλτιστης θεραπείας, το ZALTRAP θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου ρυθμιστεί η υπέρταση και η δόση μειώνεται σε 2 mg/kg για τους επόμενους κύκλους. |
| Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.4)                     | Η θεραπεία με ZALTRAP θα πρέπει να αναστέλλεται όταν το επίπεδο πρωτεϊνουρίας είναι $\geq 2$ γραμμάρια/24 ώρες και επαναρρίζει όταν το επίπεδο είναι $<2$ γραμμάρια/24 ώρες.<br><br>Σε περίπτωση επανεμφάνισης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως ότου το επίπεδο είναι $<2$ γραμμάρια/24 ώρες και κατόπιν η δόση μειώνεται σε 2 mg/kg.   |

| Τροποποίηση της δόσης FOLFIRI, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ZALTRAP   |  |
|---|--|
| Σοβαρής μορφής στοματίτιδα και σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας | Η έγχυση εφόδου με 5-FU θα πρέπει να μειωθεί και η δόση έγχυσης να μειωθεί κατά 20%.   |
| Σοβαρή διάρροια   | Η δόση ιρινοτεκάνης θα πρέπει να μειωθεί κατά 15-20%.<br><br>Σε περίπτωση επανεμφάνισης σοβαρής διάρροιας σε κάποιο επόμενο κύκλο, η δόση εφόδου και έγχυσης με 5-FU θα πρέπει επίσης να μειωθεί κατά 20%.<br><br>Αν επιμένει η σοβαρή διάρροια και με τις δύο μειώσεις της δόσης, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση FOLFIRI.<br><br>Η θεραπεία με αντι-διαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα και επανυδάτωση μπορεί να ληφθεί ανάλογα με τις ανάγκες. |

Για επιπλέον τοξικότητας που σχετίζονται με την ιρινοτεκάνη, την 5-FU, ή το φυλλινικό οξύ, ανατρέξτε στην τρέχουσα αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

Στην πιλοτική μελέτη MCRC, το 28,2% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 65$  και <75 και το 5,4% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 75$ . Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του ZALTRAP στους ηλικιωμένους.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες με ZALTRAP σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν απαιτείται καμία αλλαγή στη δόση του aflibercept σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την χορήγηση του aflibercept σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες με ZALTRAP σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται καμία αλλαγή στη δόση έναρξης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, επομένως οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ZALTRAP στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου.

##### Τρόπος χορήγησης

Το ZALTRAP χορηγείται μόνο ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας τουλάχιστον 1 ώρας. Λόγω της υπεροσμωτικότητας (1000 mOsmol/kg) του πυκνού διαλύματος ZALTRAP, το αδιάλυτο πυκνό διάλυμα ZALTRAP δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση ή έγχυση εφδού. Το ZALTRAP δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοουαλδής ένεση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προορίζεται για μία μόνο χρήση (εφάπαξ δόση).

##### Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση και τα σετ έγχυσης για τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στο aflibercept ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οφθαλμολογική/ενδοουαλδής χρήση λόγω των υπεροσμωτικών ιδιοτήτων του ZALTRAP (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τις αντενδείξεις που σχετίζονται με τα συστατικά του FOLFIRI (ιρινοτεκάνη, 5-FU, φυλλινικό οξύ), ανατρέξτε στην τρέχουσα αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Αιμορραγία

Ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και μερικές φορές θανατηφόρων αιμορραγικών επεισοδίων, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα γαστρεντερικής αιμορραγίας και άλλων σοβαρών αιμορραγιών. Το aflibercept δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI έχει αναφερθεί θρομβοπενία. Συνιστάται έλεγχος της γενικής ανάλυσης αίματος (CBC) με τον αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας, πριν τη έναρξη κάθε κύκλου με aflibercept και όταν είναι κλινικά απαραίτητο. Η χορήγηση ZALTRAP/FOLFIRI θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι  $\geq 75 \times 10^9/L$  (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Διάρρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept έχει αναφερθεί διάρρηση του γαστρεντερικού σωλήνα περιλαμβανομένων και θανατηφόρων επεισοδίων (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα γαστρεντερικής διάρρησης. Η θεραπεία με aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Σχηματισμός συριγγίου

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept έχει παρατηρηθεί σχηματισμός συριγγίου τόσο σε γαστρεντερικές όσο και σε μη γαστρεντερικές περιοχές (βλ. παράγραφο 4.8).

Η θεραπεία με aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν σχηματισμό συριγγίου (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Υπέρταση

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης βαθμού 3-4

(συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης και μία περίπτωση ιδιοπαθούς υπέρτασης) (βλ. παράγραφο 4.8).

Η προ-υπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να είναι επαρκώς ρυθμισμένη πριν την έναρξη θεραπείας με aflibercept. Εάν η υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς, η θεραπεία με aflibercept δεν θα πρέπει να ξεκινήσει. Συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κάθε δύο εβδομάδες, και πριν από κάθε χορήγηση ή όπως ενδείκνυται κλινικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με aflibercept. Σε περίπτωση υπέρτασης κατά τη θεραπεία με aflibercept, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται με κατάλληλη αντι-υπερτασική αγωγή και να παρακολουθείται τακτικά. Σε περίπτωση υποτροπιάζουσας ιατρικής σημαντικής ή σοβαρής υπέρτασης, ανεξάρτητα από τη χορήγηση βέλτιστης θεραπείας, το aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου ελεγχθεί η υπέρταση και η δόση του aflibercept να μειώνεται σε 2 mg/kg για τους επόμενους κύκλους. Το aflibercept θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα αν η υπέρταση δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί επαρκώς με κατάλληλη αντι-υπερτασική αγωγή ή μείωση της δόσης του aflibercept, ή εάν σημειωθεί υπερτασική κρίση ή υπερτασική εγκεφαλοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.2). Η υπέρταση ενδέχεται να επιδεινώσει υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιαγγειακής νόσου, όπως στεφανιαία νόσο ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη λήψη ZALTRAP. Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας NYHA III ή IV δεν θα πρέπει να χορηγείται ZALTRAP.

##### Θρομβωτικά και εμβολικά επεισόδια

##### Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept έχουν παρατηρηθεί αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΑΘΕ) (συμπεριλαμβανομένων παροδικής ισχαιμικής προσβολής, εγκεφαλικό επεισόδιο, στηθάγχη, ενδοκαρδιακός θρόμβος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρτηριακή εμβολή, και ισχαιμική κολίτιδα) (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς στους οποίους εμφανίζονται ΑΘΕ (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΦΘΕ)

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept έχουν αναφερθεί ΦΘΕ συμπεριλαμβανομένων της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (όχι συχνά θανατηφόρα) (βλ. παράγραφο 4.8).

Το ZALTRAP θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με απειλητικά για τη ζωή θρομβοεμβολικά επεισόδια (Βαθμού 4) (περιλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής) (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με ΕΒΦΘ Βαθμού 3 θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αντιπηκτική αγωγή, όπως ενδείκνυται κλινικά, και η αγωγή με aflibercept θα πρέπει να συνεχίζεται. Σε περίπτωση υποτροπής παρά την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή, η θεραπεία με aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται. Ασθενείς με θρομβοεμβολικά επεισόδια Βαθμού 3 ή χαμηλότερου βαθμού πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

##### Πρωτεϊνουρία

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept έχει παρατηρηθεί σοβαρή πρωτεϊνουρία, νεφρωσικό σύνδρομο και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ) (βλ. παράγραφο 4.8).

Η πρωτεϊνουρία πρέπει να παρακολουθείται με ανάλυση των ούρων με ταινίες μέτρησης και/ή με το λόγο πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων (UPCR), για ανάπτυξη ή επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας πριν από κάθε χορήγηση aflibercept. Ασθενείς με ένδειξη στην ταινία μέτρησης  $\geq 2+$  για την πρωτεΐνη ή UPCR  $>1$  θα πρέπει να υποβληθούν σε συλλογή ούρων εικοσιτετράωρου.

Η χορήγηση aflibercept θα πρέπει να ανασταλεί όταν η πρωτεϊνουρία είναι  $\geq 2$  γραμμάρια/24 ώρες και να ξαναρχίζει όταν η πρωτεϊνουρία είναι  $<2$  γραμμάρια/24 ώρες. Αν υπάρξει υποτροπή, η χορήγηση θα πρέπει να ανασταλεί όταν το επίπεδο είναι  $<2$  γραμμάρια/24 ώρες και στη συνέχεια μείωση της δόσης σε 2 mg/kg. Η θεραπεία με aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεφρωσικό σύνδρομο ή ΘΜΑ (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Ουδετεροπενία και ουδετεροπενικές επιπλοκές

Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενικών επιπλοκών (εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP / FOLFIRI (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (CBC) με αναλυτική μέτρηση κατά την έναρξη και πριν την έναρξη κάθε κύκλου θεραπείας με aflibercept. Η χορήγηση του ZALTRAP/FOLFIRI θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου ο αριθμός των ουδετεροφίλων είναι  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές ουδετεροπενίας, εξετάζεται η ενδεχόμενη θεραπευτική χρήση του αυξητικού παράγοντα G-CSF στην πρώτη εμφάνιση ουδετεροπενίας βαθμού  $\geq 3$  καθώς και ως δευτερογενής πρόληψη.

##### Διάρροια και αφυδάτωση

Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής διάρροιας έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI (βλ. παράγραφο 4.8).

Ανάλογα με τις ανάγκες, συνιστάται τροποποίηση της δόσης του σχήματος FOLFIRI (βλ. παράγραφο 4.2), αντι-διαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα και αγωγή επανυδάτωσης.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σε μία πιλοτική μελέτη ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένου βρογχόσπασμου, δύσπνοιας, αγγειοοιδήματος, και αναφυλαξίας), το aflibercept θα πρέπει να διακοπεί και να ληφθούν τα κατάλληλα ιατρικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση ήπιας έως μέτριας αντίδρασης υπερευαισθησίας στο ZALTRAP (συμπεριλαμβανομένης έξαψης, εξανθήματος, κνίδωσης και κνησμού), το aflibercept θα πρέπει να ανασταλεί προσωρινά έως ότου υποχωρήσει η αντίδραση. Θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή/και αντιισταμινικά, μπορεί να ξεκινήσει, όπως ενδείκνυται κλινικά. Προηγηθείσα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή/και αντιισταμινικά μπορεί να εξεταστεί σε επόμενους κύκλους (βλ. παράγραφο 4.2). Προσοχή θα πρέπει να δίδεται όταν γίνεται επαναχορήγηση σε ασθενείς με προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, καθώς έχει παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς επανεμφάνιση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας, παρά την πρόληψη, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών.

#### Επιβάρυνση της επούλωσης τραύματος

Το aflibercept καθυστέρησε την επούλωση τραύματος σε μοντέλα ζώων (βλ. παράγραφο 5.3).

Έχει αναφερθεί ενδεχόμενη επιδείνωση της επούλωσης τραυμάτων (διάνοιξη τραύματος, διαρροή αναστόμωσης) με το aflibercept (βλέπε παράγραφο 4.8). Η χορήγηση aflibercept πρέπει να ανασταλεί για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Συνιστάται να μην ξεκινά η χορήγηση aflibercept για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση και έως ότου το χειρουργικό τραύμα επουλωθεί πλήρως. Για μικρές χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η τοποθέτηση εμφυτεύσιμων υποδορίων καθετήρων σε κεντρική φλέβα, βιοψία, και εξαγωγή δοντιού, η χορήγηση aflibercept μπορεί να ξεκινήσει/ξαναρχίσει μετά την πλήρη επούλωση του τραύματος. Το aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με επιβάρυνση της επούλωσης των πληγών που απαιτούν ιατρική παρέμβαση (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome-PRES)

Το PRES δεν αναφέρθηκε στην πιλοτική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου/ορθού. Σε άλλες μελέτες, το PRES αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με άλλες χημειοθεραπείες (βλ. παράγραφο 4.8).

Το PRES μπορεί να εμφανιστεί με μεταβολή στη νοητική κατάσταση του ασθενούς, σπασμούς, ναυτία, εμετό, κεφαλαλγία, ή οπτικές διαταραχές. Η διάγνωση του PRES επιβεβαιώνεται με μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (MRI).

Η χορήγηση aflibercept θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ηλικιωμένοι

Ηλικιωμένοι  $\geq 65$  ετών παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο διάρροιας, ζάλης, αδυναμίας, απώλειας βάρους και αφυδάτωσης. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση, ώστε να γίνεται άμεσος εντοπισμός και αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων διάρροιας και αφυδάτωσης προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν πιθανοί κίνδυνοι (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν aflibercept. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης aflibercept (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

#### Φυσική κατάσταση και συν-υπάρχοντα νοσήματα

Οι ασθενείς με φυσική κατάσταση κατά ECOG  $\geq 2$  ή με σημαντικά συνυπάρχοντα νοσήματα ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο κακής κλινικής έκβασης και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πρόωρη επιδείνωση της κλινικής κατάστασής τους.

#### Μη-προβλεπόμενη ενδοϋαλώδης χορήγηση

Το ZALTRAP είναι ένα υπεροσμωτικό διάλυμα, το οποίο δεν έχει παρασκευαστεί για να είναι συμβατό με το ενδοφθάλμιο περιβάλλον. Το ZALTRAP δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοϋαλώδη ένεση (βλ. παράγραφο 4.3).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε φαρμοκοινωνική ανάλυση πληθυσμού και συγκρίσεις μεταξύ των μελετών δεν διαπιστώθηκε καμία φαρμακοκινωνική αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ του aflibercept και του σχήματος FOLFIRI.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

**Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες**  
Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συστήνεται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενώ λαμβάνουν ZALTRAP, και θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία καθώς και οι γόνιμοι άντρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και μέχρι τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας.

#### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του aflibercept σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Καθώς η αγγειογένεση είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη του εμβρύου, η αναστολή της αγγειογένεσης μετά από χορήγηση ZALTRAP μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες στην κύηση. Το ZALTRAP θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει ZALTRAP, θα πρέπει να ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

#### Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση των επιπτώσεων του ZALTRAP στην παραγωγή γάλακτος, της παρουσίας του στο μητρικό γάλα ή τις επιδράσεις του στο παιδί που θηλάζει.

Είναι άγνωστο αν το aflibercept εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/απέχει από τη θεραπεία ZALTRAP λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Σύμφωνα με μελέτες που διεξήχθησαν σε πιθήκους, η γονιμότητα τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες είναι πιθανόν να τεθεί σε κίνδυνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με aflibercept (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το ZALTRAP δεν έχει καμία ή έχει ασημαντή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα που επηρεάζουν την όραση ή τη συγκεντρωτική τους ή την ικανότητά τους να αντιδράσουν, θα πρέπει να τους δίνεται η συμβουλή να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές (βλ. παράγραφο 4.8).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του ZALTRAP σε συνδυασμό με το σχήμα FOLFIRI αξιολογήθηκε σε 1216 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία για μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου/ορθού, από τους οποίους, οι 611 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP 4 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες (ένας κύκλος) και οι 605 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/FOLFIRI σε μία μελέτη φάσης III. Οι ασθενείς έλαβαν ένα μέσο αριθμό 9 κύκλων του σχήματος ZALTRAP/FOLFIRI.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (όλοι οι βαθμοί,  $\geq 20\%$  των περιπτώσεων) που ανέφεραν τουλάχιστον 2% μεγαλύτερη συχνότητα για το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI συγκριτικά με το σχήμα του εικονικού φαρμάκου/FOLFIRI, ήταν κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας, λευκοπενία, διάρροια, ουδετεροπενία, πρωτεϊνουρία, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), στοματίτιδα, κόπωση, θρομβοπενία, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), υπέρταση, απώλεια βάρους, μειωμένη όρεξη, επίσταξη, κοιλιακό άλγος, δυσφωνία, αυξημένη κρεατινίνη ορού, και κεφαλαλγία (βλ. Πίνακα 1).

Οι πιο συχνές αντιδράσεις βαθμών 3-4 ( $\geq 5\%$  συχνότητα εμφάνισης) που ανέφεραν τουλάχιστον 2% μεγαλύτερη συχνότητα για το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI συγκριτικά με το σχήμα του εικονικού φαρμάκου/FOLFIRI, ήταν κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας, ουδετεροπενία, διάρροια, υπέρταση, λευκοπενία, στοματίτιδα, κόπωση, πρωτεϊνουρία, και εξασθένιση (βλ. Πίνακα 1).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή ποσοστό  $\geq 1\%$  των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI, ήταν αγγειακές διαταραχές (3,8%), συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης (2,3%), λοιμώξεις (3,4%), εξασθένιση/κόπωση (1,6%, 2,1%), διάρροια (2,3%), αφυδάτωση (1%), στοματίτιδα (1,1%), ουδετεροπενία (1,1%), πρωτεϊνουρία (1,5%), και πνευμονική εμβολή (1,1%).

##### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP / FOLFIRI σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα του εικονικού φαρμάκου/FOLFIRI παρατίθενται στον πίνακα 1, σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 καθορίζονται είτε ως κάθε ανεπιθύμητη κλινική ενέργεια ή ως μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα που έχουν  $\geq 2\%$  συχνότητα εμφάνισης (όλοι οι βαθμοί) μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας με aflibercept σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο στην MCRC μελέτη συμπεριλαμβανομένων αυτών που δεν πληρούν αυτό το όριο αλλά ήταν σε συμφωνία με την κατάσταση anti-VEGF και παρουσιάστηκαν σε οποιαδήποτε μελέτη με aflibercept. Η ένταση των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου-Συνήθη κριτήρια Τοξικότητας (NCI CTC) έκδοση 3.0 (βαθμοί  $\geq 3 = G \geq 3$ ). Οι συχνότητες βασίζονται σε όλους τους βαθμούς και ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1,000$  έως  $<1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10,000$  έως  $<1/1,000$ ), πολύ σπάνιες ( $<1/10,000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία).

**Πίνακας 1 - Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI σχήμα από τη μελέτη μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου/ορθού (MCRC)**

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος   | Κατηγορία Συχνότητας | Ανεπιθύμητη Ενέργεια  |  |
|--|----------------------|---|--|
|  |                      | Όλοι οι βαθμοί  | Βαθμοί ≥ 3   |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις   | Πολύ συχνές          | Λοίμωξη (1)   | Λοίμωξη (1)  |
|  | Συχνές               | Ουδετεροπενική λοίμωξη / σήψη (1)<br>Ουρολοίμωξη<br>ΡΙνοφαρυγγίτιδα | Ουδετεροπενική λοίμωξη / σήψη (1)  |
|  | Όχι Συχνές           | -   | Ουρολοίμωξη  |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος                     | Πολύ συχνές          | Λευκοπενία (2)<br>Ουδετεροπενία (1), (2)<br>Θρομβοπενία (2)         | Λευκοπενία (2)<br>Ουδετεροπενία (2)                                      |
|  | Συχνές               | Εμπύρετη ουδετεροπενία  | Εμπύρετη ουδετεροπενία<br>Θρομβοπενία (2)                                |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                 | Συχνές               | Υπερευαισθησία (1)  | -  |
|  | Όχι Συχνές           | -   | Υπερευαισθησία (1)   |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                               | Πολύ συχνές          | Μειωμένη όρεξη<br>Απώλεια βάρους                                    | -  |
|  | Συχνές               | Αφυδάτωση (1)   | Αφυδάτωση (1)<br>Μειωμένη όρεξη<br>Απώλεια βάρους                        |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                       | Πολύ συχνές          | Κεφαλαλγία  | -  |
|  | Συχνές               | -   | Κεφαλαλγία   |
|  | Όχι Συχνές           | PRES (1), (4)   | PRES (1), (4)  |
| Αγγειακές διαταραχές   | Πολύ συχνές          | Υπέρταση (1)<br>Αιμορραγία (1)                                      | Υπέρταση   |
|  | Συχνές               | Αρτηριακή θρομβοεμβολή (1)<br>Φλεβική θρομβοεμβολή (1)              | Αρτηριακή θρομβοεμβολή (1)<br>Φλεβική θρομβοεμβολή (1)<br>Αιμορραγία (1) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Πολύ συχνές          | Δύσπνοια<br>Επίσταξη<br>Δυσφωνία                                    | -  |
|  | Συχνές               | Στοματοφαρυγγικό άλγος<br>ΡΙνόρροια                                 | -  |
|  | Όχι Συχνές           | -   | Δύσπνοια<br>Επίσταξη<br>Δυσφωνία<br>Στοματοφαρυγγικό άλγος               |

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος                        | Κατηγορία Συχνότητας | Ανεπιθύμητη Ενέργεια   |   |
|---|----------------------|--|---|
|   |                      | Όλοι οι βαθμοί   | Βαθμοί ≥ 3  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                         | Πολύ συχνές          | Διάρροια (1)<br>Στοματίτιδα<br>Κοιλιακό άλγος<br>Άλγος άνω κοιλιακής χώρας                         | Διάρροια (1)<br>Στοματίτιδα   |
|   | Συχνές               | Αιμορραγία ορθού<br>Συρίγγιο (1)<br>Αφθώδης στοματίτιδα<br>Αιμορροΐδες<br>Πρωκταλγία<br>Πονόδοντος | Κοιλιακό άλγος<br>Άλγος άνω κοιλιακής χώρας   |
|   | Όχι Συχνές           | Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (1)   | Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (1)<br>Αιμορραγία ορθού<br>Συρίγγιο (1)<br>Αφθώδης στοματίτιδα<br>Πρωκταλγία |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων               | Πολύ συχνές          | Αυξημένη Ασπαρτική Αμινοτρανσφεράση, AST (2)<br>Αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της Αλανίνης, ALT (2)    | -   |
|   | Συχνές               | -  | Αυξημένη Ασπαρτική Αμινοτρανσφεράση AST (2)<br>Αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της Αλανίνης, ALT (2)                  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού       | Πολύ συχνές          | Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας   | -   |
|   | Συχνές               | Υπέρχρωση δέρματος   | Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας  |
|   | Όχι Συχνές           | Επιβάρυνση επούλωσης τραυμάτων (1)   | Επιβάρυνση επούλωσης τραυμάτων (1)  |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών          | Πολύ συχνές          | Πρωτεϊνουρία (1),(3)<br>Αυξημένη κρεατινίνη ορού   | -   |
|   | Συχνές               | -  | Πρωτεϊνουρία (1),(3)  |
|   | Όχι Συχνές           | Νεφρωσικό σύνδρομο (1)<br>Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (1)   | Νεφρωσικό σύνδρομο (1)<br>Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (1)  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Πολύ συχνές          | Καταστάσεις εξασθένησης  | Καταστάσεις εξασθένησης   |

Σημείωση: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται με τη χρήση MedDRA έκδοσης MEDDRA13.1 και ταξινομούνται χρησιμοποιώντας τα NCI CTC έκδοσης 3.0

- (1) Βλέπε «Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» σε αυτή την παράγραφο  
 (2) Με βάση τις εργαστηριακές τιμές (ποσοστά ασθενών με εργαστηριακές εκτιμήσεις)  
 (3) Συγκέντρωση των κλινικών και εργαστηριακών στοιχείων  
 (4) Δεν αναφέρθηκε στη μελέτη MCRC. Ωστόσο, το PRES αναφέρθηκε σε ασθενείς από άλλες μελέτες που τους χορηγήθηκε aflibercept ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με χημειοθεραπείες εκτός του FOLFIRI

Στη πιλοτική μελέτη του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου/ορθού (MCRC) σε  $\geq 20\%$  των ασθενών εμφανίστηκαν αναιμία, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, αλωπεκία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, και υπερχοληρυθρίαια. Αυτά ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων, και η διαφορά μεταξύ των ομάδων δεν υπερέβη το  $\geq 2\%$  συχνότητα εμφάνισης για το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI.

#### Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Αιμορραγία

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ZALTRAP έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και μερικές φορές θανατηφόρων αιμορραγικών επεισοδίων. Στη πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 37,8% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με το σχήμα ZALTRAP / FOLFIRI αναφέρθηκαν επεισόδια αιμορραγίας (όλων των βαθμών) σε σύγκριση με το 19,0% των ασθενών που έλαβαν το σχήμα εικονικού φαρμάκου/FOLFIRI. Η πιο συχνά αναφερθείσα μορφή αιμορραγίας ήταν επίσταξη ή σπασμός (βαθμός 1-2), η οποία σημειώθηκε στο 27,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI. Αιμορραγία βαθμού 3-4 συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής αιμορραγίας, αιματοουρίας και μετεγχειρητικής αιμορραγίας αναφέρθηκε στο 2,9% των ασθενών που έλαβαν το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI σε σύγκριση με το 1,7% των ασθενών που έλαβαν το σχήμα εικονικού φαρμάκου /FOLFIRI. Σε άλλες μελέτες, σε ασθενείς που λάμβαναν ZALTRAP παρατηρήθηκαν σοβαρές ενδοκρανιακές αιμορραγίες και πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP έχει αναφερθεί διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα περιλαμβανομένης της θανατηφόρας γαστρεντερικής διάτρησης. Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, αναφέρθηκε γαστρεντερική διάτρηση (όλων των βαθμών) σε 3 από 611 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI και σε 3 από 605 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα εικονικού φαρμάκου / FOLFIRI. Στο σύνολο των 3 ασθενών (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI και σε 2 ασθενείς (0,3%) που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI σημειώθηκαν επεισόδια διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα βαθμού 3-4. Στο σύνολο των τριών κλινικών μελετών φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, του παγκρέατος και του πνεύμονα) η συχνότητα εμφάνισης διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα (όλων των βαθμών) ήταν 0,8% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και 0,3% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στο 0,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο εκδηλώθηκαν επεισόδια διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα βαθμού 3-4 (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Σχηματισμός συριγγίου

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP παρατηρήθηκε σχηματισμός συριγγίου σε γαστρεντερικές και μη-γαστρεντερικές περιοχές. Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, σε 9 από 611 ασθενείς (1,5%) που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI και σε 3 από 605 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκε σχηματισμός συριγγίου (σε περιοχές του πρωκτού, μεταξύ εντέρου-ουροδόχου κύστης, εντεροδερματικά, ορθοκολικά και εντερικά). Σε 2 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP (0,3%) και σε 1 ασθενή (0,2%) που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εκδηλώθηκε σχηματισμός συριγγίου 3ου βαθμού στην περιοχή του γαστρεντερικού σωλήνα. Στο σύνολο των τριών κλινικών μελετών φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο του παγκρέατος και του πνεύμονα) η συχνότητα εμφάνισης συριγγίου (όλων των βαθμών) ήταν 1,1% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και 0,2% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο παρουσιάστηκε συρίγγιο βαθμού 3-4 (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Υπέρταση

Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 41,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 10,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/FOLFIRI, έχει αναφερθεί υπέρταση (όλων των βαθμών). Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης βαθμού 3-4 (συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης και μία περίπτωση ιδιοπαθούς υπέρτασης). Στο 1,5% των ασθενών που έλαβαν το σχήμα εικονικού φαρμάκου/FOLFIRI και στο 19,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το ZALTRAP/FOLFIRI αναφέρθηκε υπέρταση 3ου βαθμού (που απαιτεί προσαρμογή της υπάρχουσας αντιυπερτασικής αγωγής ή θεραπεία με περισσότερα από ένα φαρμακευτικά προϊόντα). Σε 1 ασθενή (0,2%) που έλαβε θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI αναφέρθηκε υπέρταση 4ου βαθμού (υπερτασική κρίση). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI και ανέπτυξαν υπέρταση βαθμού 3-4, το 54% των ασθενών εμφάνισε υπέρταση για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων κύκλων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Θρομβωτικά και εμβολικά επεισόδια

##### Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 2,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το ZALTRAP/FOLFIRI και στο 1,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκαν αρτηριακά θρομβοεμβολικά

επεισόδια, ΑΘΕ, (συμπεριλαμβανομένων παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, εγκεφαλικό επεισόδιο, στηθάγχη, ενδοκαρδιακό θρόμβωκο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρτηριακή εμβολή, και ισχαιμική κολιτίδα). Σε 11 ασθενείς (1,8%) που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και σε 3 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/FOLFIRI εκδηλώθηκαν επεισόδια βαθμού 3-4. Στο σύνολο των τριών κλινικών μελετών φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο του παγκρέατος και του πνεύμονα) η συχνότητα εμφάνισης ΑΘΕ (όλων των βαθμών) ήταν 2,3% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και 1,7% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και στο 1,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο εκδηλώθηκαν ΑΘΕ βαθμού 3-4 (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Στα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΦΘΕ) περιλαμβάνονται η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή. Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 7,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI σημειώθηκαν ΦΘΕ όλων των βαθμών. Στο 7,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 6,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI εκδηλώθηκαν ΦΘΕ βαθμού 3-4. Στο 4,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 3,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI παρουσιάστηκε/πνευμονική εμβολή. Στο σύνολο των τριών κλινικών μελετών φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο του παγκρέατος και του πνεύμονα) η συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕ (όλων των βαθμών) ήταν 7,1% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και 7,1% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

##### Πρωτεϊνουρία

Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 62,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI σε σύγκριση με το 40,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκε πρωτεϊνουρία (βάσει κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων). Στο 7,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 1,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI εκδηλώθηκε πρωτεϊνουρία βαθμού 3-4. Νεφρωσικό σύνδρομο παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI σε σύγκριση με κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI. Ένας ασθενής που έλαβε θεραπεία ZALTRAP/FOLFIRI παρουσίασε πρωτεϊνουρία και διαγνωστική υπέρταση με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΘΜΑ). Στο σύνολο των τριών κλινικών μελετών φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο του παγκρέατος και του πνεύμονα) η συχνότητα εμφάνισης νεφρωσικού συνδρόμου ήταν 0,5% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και 0,1% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Ουδετεροπενία και ουδετεροπενικές επιπλοκές

Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 67,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 56,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/FOLFIRI, αναφέρθηκε ουδετεροπενία (όλων των βαθμών). Στο 36,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI σε σχέση με το 29,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI εκδηλώθηκε ουδετεροπενία βαθμού 3-4. Η πιο συχνή ουδετεροπενική επιπλοκή βαθμού 3-4 ήταν η εμφάνιση εμπύρετης ουδετεροπενίας στο 4,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το ZALTRAP/FOLFIRI σε σύγκριση με το 1,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI. Στο 1,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 1,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI σημειώθηκε ουδετεροπενική λοίμωξη / σήψη βαθμού 3-4 (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Λοιμώξεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ZALTRAP/ FOLFIRI (46,2% όλων των βαθμών 12,3% βαθμού 3-4) εκδηλώθηκαν λοιμώξεις σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI (32,7% όλων των βαθμών, 6,9% βαθμού 3-4), συμπεριλαμβανομένων ουρολοιμώξεων, ρινοφαρυγγίτιδας, λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονίας, λοίμωξης στην περιοχή του καθετήρα και οδοντικής λοίμωξης.

##### Διάρροια και αφυδάτωση

Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 69,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP / FOLFIRI και στο 56,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/ FOLFIRI, έχει παρατηρηθεί διάρροια (όλων των βαθμών). Στο 9,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP / FOLFIRI και στο 3,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο / FOLFIRI παρατηρήθηκε αφυδάτωση (όλων των βαθμών). Στο 19,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI σε σχέση με το 7,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκε διάρροια βαθμού 3-4. Στο 4,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI σε σχέση με το 1,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκε αφυδάτωση βαθμού 3-4 (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο/FOLFIRI έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Επιβάρυνση της επούλωσης τραύματος

Η θεραπεία με ZALTRAP σχετίζεται με τη δυνατότητα επιβάρυνσης της επούλωσης τραυμάτων (διάνοξη του τραύματος, αναστομωτική διαρροή). Στην πιλοτική μελέτη για MCRC, σε 3 ασθενείς (0,5%) που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και σε 5 ασθενείς (0,8%) που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκε μειωμένη επούλωση των πληγών. Σε 2 ασθενείς (0,3%) που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/ FOLFIRI αναφέρθηκε επιβάρυνση της επούλωσης των πληγών βαθμού 3. Στο σύνολο των τριών κλινικών φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο του παγκρέατος και του πνεύμονα) η συχνότητα εμφάνισης μειωμένης επούλωσης τραύματος (όλων των βαθμών) ήταν 0,5% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και 0,4% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο παρουσιάστηκε επιβάρυνση της επούλωσης των πληγών βαθμού 3-4 (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Το σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) δεν αναφέρθηκε στην πιλοτική μελέτη φάσης III, ασθενών με MCRC. Σε άλλες μελέτες, το PRES αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ως μονοθεραπεία ZALTRAP (0,5%) και σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI σε σχέση με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκαν πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες και μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές με διαφορά $\geq 5\%$ (όλων των βαθμών)

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI σε σχέση με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI αναφέρθηκαν με διαφορά  $\geq 5\%$  (όλοι οι βαθμοί) οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες και οι μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές (με φθίνουσα σειρά συχνότητας): λευκοπενία (78,3% έναντι 72,4% όλοι οι βαθμοί, 15,6% έναντι 12,2% βαθμού 3-4), αυξημένη AST (57,5% έναντι 50,2% όλοι οι βαθμοί, 3,1% έναντι 1,7% βαθμού 3-4), στοματίτιδα (50,1% έναντι 32,9% όλοι οι βαθμοί, 12,8% έναντι 4,6% βαθμού 3-4), κόπωση (47,8% έναντι 39,0% όλοι οι βαθμοί, 12,6% έναντι 7,8% βαθμού 3-4), θρομβοπενία (47,4% έναντι 33,8% όλοι οι βαθμοί, 3,3% έναντι 1,7% βαθμού 3-4), αυξημένη ALT (47,3% έναντι 37,1% όλοι οι βαθμοί, 2,7% έναντι 2,2% βαθμού 3-4), μειωμένη όρεξη (31,9% έναντι 23,8% όλοι οι βαθμοί, 3,4% έναντι 1,8% βαθμού 3-4), απώλεια βάρους (31,9% έναντι 14,4% όλοι οι βαθμοί, 2,6% έναντι 0,8% βαθμού 3-4), δυσπνία (25,4% έναντι 3,3% όλοι οι βαθμοί, 0,5% έναντι 0 βαθμού 3-4), κεφαλαλγία (22,3% έναντι 8,8% όλοι οι βαθμοί, 1,6% έναντι 0,3% βαθμού 3-4), εξασθένιση (18,3% έναντι 13,2% όλοι οι βαθμοί, 5,1% έναντι 3,0% βαθμού 3-4), σύνδρομο παλαμο-πλευματίας ερυθροδυσαισθησίας (11,0% έναντι 4,3% όλοι οι βαθμοί, 2,8% έναντι 0,5% βαθμού 3-4), και υπέρχρωση δέρματος (8,2% έναντι 2,8% όλοι οι βαθμοί, 0 έναντι 0 βαθμού 3-4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

Στην πιλοτική μελέτη ασθενών με MCRC, από τους 611 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP/FOLFIRI, οι 172 (28,2%) ήταν ηλικίας  $\geq 65$  και  $<75$ , και οι 33 (5,4%) ήταν ηλικίας  $\geq 75$ . Οι ηλικιωμένοι (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) ενδέχεται περισσότερο να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συχνότητα εμφάνισης διάρροιας, ζάλης, αδυναμίας, απώλειας βάρους και αφυδάτωσης ήταν αυξημένη κατά  $\geq 5\%$  στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση διάρροιας και πιθανής αφυδάτωσης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ZALTRAP, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία κατά την αρχική ένταξη σε τρεις κλινικές μελέτες, φάσης III, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (N=352), ήταν συγκρίσιμες με αυτές των ασθενών χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (N=642). Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών με μέτρια/σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη (N = 49) υποβλήθηκε σε θεραπεία με ZALTRAP. Σε αυτούς τους ασθενείς, μη-νεφρική επεισόδια ήταν συγκρίσιμα, σε γενικές γραμμές, μεταξύ ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και εκείνων χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, εκτός από την υψηλότερη κατά 10% συχνότητα εμφάνισης που σημειώθηκε στην αφυδάτωση (όλων των βαθμών) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας με το ZALTRAP.

Συνολικά σε όλες τις κλινικές ογκολογικές μελέτες, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία τόσο με εικονικό φάρμακο όσο και με ZALTRAP (3,3% και 3,8%, αντίστοιχα), στην ανάλυση (μετά την ένταξη) αντισωμάτων κατά της φαρμακευτικής δράσης (ADA), παρατηρήθηκε παρόμοια συχνότητα απόκρισης χαμηλού τίτλου αντισωμάτων. Σε κανέναν ασθενή δεν ανιχνεύθηκαν αποκρίσεις υψηλού τίτλου αντισωμάτων ως προς το aflibercept. Δεκαπτά (17) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZALTRAP (1,6%) και δύο (2) ασθενείς (0,2%) με εικονικό φάρμακο, ήταν επίσης θετικοί στην ανάλυση εξουδετέρωσης αντισώματος. Στην πιλοτική μελέτη σε ασθενείς με MCRC, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο/ FOLFIRI [18/526

(3,4%)] οι θετικές αποκρίσεις στην ανάλυση ADA ήταν σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με εκείνους που έλαβαν ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5 %)] Στην πιλοτική μελέτη MCRC, υψηλότερα ήταν επίσης τα θετικά αποτελέσματα στη μέθοδο προσδιορισμού εξουδετέρωσης αντισωμάτων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI [2/526 (0,38%)] σε σχέση με εκείνους που έλαβαν ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19%)]. Δεν υπήρξε καμία παρατηρήσιμη επίδραση στο φαρμακοκινητικό προφίλ του aflibercept σε ασθενείς που ήταν θετικοί στις αναλύσεις ανοσογονικότητας. Δεδομένων των παρόμοιων αποτελεσμάτων στην ανάλυση ADA σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή ZALTRAP, βάσει αυτών των αναλύσεων ενδέχεται να υπερεκτιμάται η πραγματική συχνότητα της ανοσογονικότητας με ZALTRAP.

Τα στοιχεία ανοσογονικότητας εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ευαισθησία και την εκλεκτικότητα της μεθόδου προσδιορισμού. Επιπλέον, η παρατηρούμενη εμφάνιση θετικών αντισωμάτων σε μία ανάλυση ενδέχεται να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων του χειρισμού του δείγματος, του χρόνου συγκέντρωσης των δειγμάτων, της συγχρόνησης φαρμακευτικών προϊόντων και της υποκείμενης νόσου. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης αντισωμάτων με ZALTRAP με τη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων με άλλα προϊόντα μπορεί να είναι παραπλανητική.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας περιθάλψης να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια της ουσίας aflibercept σε δόσεις άνω των 7 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 9 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε αυτές τις δόσεις ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με ZALTRAP.

Περιπτώσεις υπερδοσολογίας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα ιδιαίτερα όσον αφορά στην παρακολούθηση και θεραπεία της υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας. Ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει υπό στενή ιατρική επίβλεψη για την παρακολούθηση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8).

#### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

##### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: L01XK44

##### Μηχανισμός δράσης

Οι αγγειακοί ενδοθηλιακοί αυξητικοί παράγοντες A και B (VEGF-A, VEGF-B) και ο αυξητικός παράγοντας του πλακούντα (PlGF) είναι μέλη της οικογένειας αγγειογενετικών παραγόντων VEGF που δρουν ως ισχυροί μοιτογενετικοί, χημειοτακτικοί και αγγειακοί παράγοντες διαπερατότητας για τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο VEGF-A δρα μέσω δύο υποδοχέων της τυροσινικής κινάσης, το VEGFR-1 και VEGFR-2, που βρίσκονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι παράγοντες PlGF και VEGF-B συνδέονται μόνο με τον VEGFR-1, ο οποίος βρίσκεται επίσης στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων. Η υπερβολική ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων από τον παράγοντα VEGF-A μπορεί να οδηγήσει σε παθολογική νεοαγγείωση και υπερβολική αγγειακή διαπερατότητα. Ο παράγοντας PlGF συνδέεται επίσης με την παθολογική νεοαγγείωση και τη στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων σε όγκους.

Το aflibercept, επίσης γνωστό ως VEGF TRAP στην επιστημονική βιβλιογραφία, είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης αποτελούμενη από συνδετικές μοίρες του VEGF προερχόμενες από τα εξωκυττάρια τμήματα των ανθρώπινων υποδοχέων VEGF 1 και 2 ενωμένα με την Fc μοίρα της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης (IgG1). Το aflibercept παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών στην ωθηθή κινεζικού χάμστερ (CHO) K-1. Το aflibercept είναι μία διμερής γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους πρωτεΐνης 97 kilodaltons (kDa) και περιέχει γλυκοζυλίωση, που συγκροτεί επιπλέον 15% της συνολικής μοριακής μάζας, έχοντας ως αποτέλεσμα συνολικό μοριακό βάρος 115 kDa.

Το aflibercept δρα ως διαλυτός υποδοχέας-παγίδα που συνδέεται με τον παράγοντα VEGF-A με μεγαλύτερη συγγένεια από ότι με τους εγγενείς υποδοχείς του, καθώς και με τους συγγενείς συνδέτες PlGF and VEGF-B. Δρώντας ως συνδέτης-παγίδα, το aflibercept εμποδίζει τη σύνδεση των ενδογενών συνδετών με τους συγγενείς υποδοχείς τους και έτσι αποκλείει τη μετάδοση με τη μεσολάβηση υποδοχέων.

Το aflibercept αναστέλλει την ενεργοποίηση των υποδοχέων του VEGF και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι την ανάπτυξη νέων αγγείων που τροφοδοτούν τους όγκους με οξυγόνο και

θρεπτικές ουσίες.

Το aflibercept συνδέεται με τον ανθρώπινο παράγοντα VEGF-A (σταθερά ισορροπίας/διαστάσεως  $K_D$  0,5 pM για τον VEGF-A<sub>165</sub> και 0,36 pM για τον VEGF-A<sub>121</sub>), τον ανθρώπινο παράγοντα PlGF ( $K_D$  39 pM για τον PlGF-2), και τον ανθρώπινο VEGF-B ( $K_D$  1,92 pM) για το σχηματισμό σταθερού αδρανούς συμπλόκου, το οποίο δεν έχει ανιχνεύσιμη βιολογική δραστηριότητα.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η χορήγηση aflibercept σε ποντικούς φέροντες ξενομεταμόσχευμα ή αλλογενείς όγκους, ανέστειλε την ανάπτυξη των διαφόρων τύπων καρκίνου.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

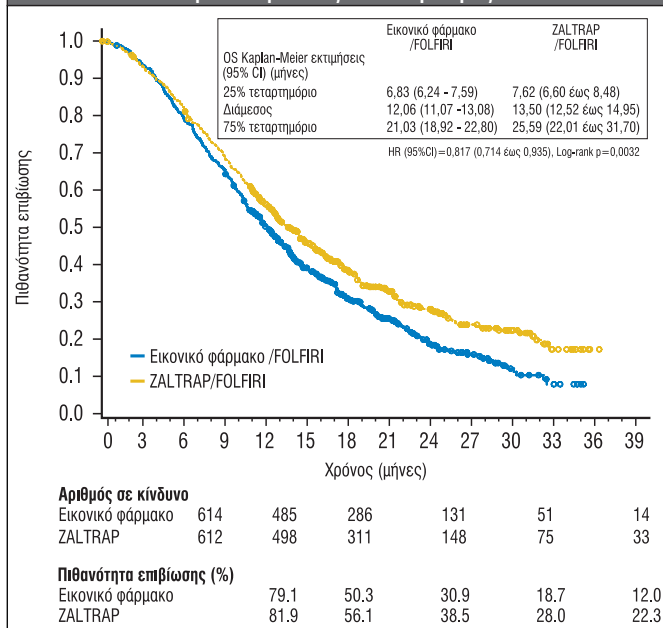
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ZALTRAP αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με βάση την οξαλιπλατίνη με ή χωρίς προηγούμενη χορήγηση της bevacizumab. Συνολικά 1226 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) και έλαβαν είτε ZALTRAP (N=612, 4 mg/kg ως 1 ώρα ενδοφλέβια έγχυση την πρώτη ημέρα) ή εικονικό φάρμακο (N=614) σε συνδυασμό με 5-φθοριουρακίλη και ιρινοτεκάνη [FOLFIRI: ιρινοτεκάνη, 180 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια έγχυση τουλάχιστον 90 λεπτών και φυλλινικό οξύ (dl-ρακεμικό), 400 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια έγχυση για διάστημα 2 ωρών ταυτόχρονα κατά την πρώτη ημέρα με τη χρήση γραμμής-Υ, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια δόση εφόδου και ακολουθούμενη από 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης για διάστημα 46 ωρών]. Οι κύκλοι θεραπείας και στα δύο σκέλη επαναλαμβάνονταν κάθε 2 εβδομάδες. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μέχρι η νόσος να εξελιχθεί ή να σημειωθεί μη αποδεκτή τοξικότητα. Το κύριο τελικό σημείο για την αποτελεσματικότητα ήταν η συνολική επιβίωση. Η κατάσταση στη θεραπεία ήταν στρωματοποιημένη ανάλογα με την φυσική κατάσταση κατά την κλίμακα ECOG (0 έναντι 1 έναντι 2) και βάσει της προηγούμενης αγωγής με bevacizumab (ναί ή όχι).

Τα δημογραφικά στοιχεία ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας (ηλικία, φυλή, φυσική κατάσταση ECOG, και προηγούμενη κατάσταση σχετικά με το bevacizumab). Από τους 1226 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη, η μέση ηλικία ήταν 61 έτη, το 58,6% ήταν άνδρες, το 97,8% είχαν αρχική φυσική κατάσταση κατά ECOG (Performance Status, PS) από 0 ή 1, ενώ το 2,2% είχε αρχική φυσική κατάσταση ECOG (PS) 2. Μεταξύ των 1226 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν, το 89,4% και 90,2% των ασθενών που έλαβαν το σχήμα εικονικό φάρμακο/FOLFIRI και ZALTRAP/FOLFIRI, αντίστοιχα, είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπευτικό σχήμα με βάση την οξαλιπλατίνη στο μεταστατικό/εξελιγμένο στάδιο νόσου. Περίπου το 10% των ασθενών (10,4% και 9,8% των ασθενών που έλαβαν το σχήμα εικονικό φάρμακο/FOLFIRI και ZALTRAP/FOLFIRI, αντίστοιχα) είχαν λάβει προγενέστερα επικουρική χημειοθεραπεία με βάση την οξαλιπλατίνη και η νόσος τους εξελίχθηκε κατά τη διάρκεια ή εντός 6 μηνών από τη συμπλήρωση της επικουρικής χημειοθεραπείας. Τα σχήματα με βάση την οξαλιπλατίνη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με bevacizumab σε 373 ασθενείς (30,4%). Τα συνολικά αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας για την αγωγή ZALTRAP/FOLFIRI σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο/FOLFIRI συνοψίζονται στην Εικόνα 1 και τον Πίνακα 2.

Διεξήχθησαν αναλύσεις σχετικά με τη συνολική επιβίωση (OS) και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) από παράγοντες διαστρωμάτωσης ECOG. Ένα αριθμητικά μικρότερο θεραπευτικό αποτέλεσμα στην (OS) αναφέρθηκε με το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε bevacizumab σε σχέση με ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση σε bevacizumab, χωρίς στοιχεία ετερογένειας στο θεραπευτικό αποτέλεσμα (μη σημαντική δοκιμασία αλληλεπίδρασης). Τα αποτελέσματα με προηγούμενη έκθεση σε bevacizumab παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

| Πίνακας 2-<br>Κύρια τελικά σημεία <sup>a</sup> αποτελεσματικότητας - ITT πληθυσμός   |                                    |                             |
|--|------------------------------------|-----------------------------|
|  | Εικονικό φάρμακο/FOLFIRI (N = 614) | ZALTRAP / FOLFIRI (N = 612) |
| Συνολική επιβίωση (OS)   |                                    |                             |
| Αριθμός θανάτων, n (%)   | 460 (74,9%)                        | 403 (65,8%)                 |
| Διάμεση τιμή συνολικής επιβίωσης (95% CI) (μήνες) [CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης]  | 12,06 (11,07 έως 13,08)            | 13,50 (12,52 έως 14,95)     |
| Στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου (95% CI)  | 0,817 (0,714 έως 0,935)            |                             |
| τιμή p στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank  | 0,0032                             |                             |
| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) <sup>b</sup>  |                                    |                             |
| Αριθμός επεισοδίων, n (%)  | 454 (73,9%)                        | 393 (64,2%)                 |
| Διάμεση τιμή PFS (95% CI) (μήνες)  | 4,67 (4,21 έως 5,36)               | 6,90 (6,51 έως 7,20)        |
| Στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου (95% CI)  | 0,758 (0,661 έως 0,869)            |                             |
| τιμή p στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank  | 0,00007                            |                             |
| Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης (CR + PR) (95% CI) (%) <sup>c</sup>   | 11,1 (8,5 έως 13,8)                | 19,8 (16,4 έως 23,2)        |
| τιμή p στρωματοποιημένου ελέγχου κατά Cochran-Mantel-Haenszel  | 0,0001                             |                             |
| <sup>a</sup> Στρωματοποιημένη σε φυσική κατάσταση κατά ECOG (0 έναντι 1 έναντι 2) και πριν τη χορήγηση bevacizumab (ναί έναντι όχι). |                                    |                             |
| <sup>b</sup> PFS (με βάση την εκτίμηση του όγκου από το IRC): Το όριο σπουδαιότητας ορίζεται σε 0,0001                               |                                    |                             |
| <sup>c</sup> Συνολικό αντικειμενικό ποσοστό απόκρισης κατά IRC   |                                    |                             |

Εικόνα 1- Η συνολική επιβίωση (μήνες) - Καμπύλη Kaplan-Meier ανά ομάδα θεραπείας - ITT πληθυσμός



**Πίνακας 3- Συνολική επιβίωση και Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου με βάση την προηγούμενη έκθεση σε bevacizumab<sup>a</sup> - ITT πληθυσμός**

|   | <b>Εικονικό φάρμακο/FOLFIRI (N=614)</b> | <b>ZALTRAP / FOLFIRI (N=612)</b> |
|---|---|----------------------------------|
| <b>Συνολική Επιβίωση (OS)</b>                           |   |                                  |
| Ασθενείς με προηγούμενη αγωγή με bevacizumab (n (%))    | 187 (30,5%)                             | 186 (30,4%)                      |
| Διάμεση τιμή (OS) (95% CI) (μήνες)                      | 11,7 (9,96 έως 13,77)                   | 12,5 (10,78 έως 15,47)           |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)                              | 0,862 (0,676 έως 1,100)                 |                                  |
| Ασθενείς χωρίς προηγούμενη αγωγή με bevacizumab (n (%)) | 427 (69,5%)                             | 426 (69,6%)                      |
| Διάμεση τιμή (OS)ΣΕ (95% CI) (μήνες)                    | 12,4 (11,17 έως 13,54)                  | 13,9 (12,72 έως 15,64)           |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)                              | 0,788 (0,671 έως 0,925)                 |                                  |
| <b>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)</b>           |   |                                  |
| Ασθενείς με προηγούμενη αγωγή με bevacizumab (n (%))    | 187 (30,5%)                             | 186 (30,4%)                      |
| Διάμεση τιμή PFS (95% CI) (μήνες)                       | 3,9 (3,02 έως 4,30)                     | 6,7 (5,75 έως 8,21)              |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)                              | 0,661 (0,512 έως 0,852)                 |                                  |
| Ασθενείς χωρίς προηγούμενη αγωγή με bevacizumab (n (%)) | 427 (69,5%)                             | 426 (69,6%)                      |
| Διάμεση τιμή PFS (95% CI) (μήνες)                       | 5,4 (4,53 έως 5,68)                     | 6,9 (6,37 έως 7,20)              |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)                              | 0,797 (0,679 έως 0,936)                 |                                  |

<sup>a</sup> όπως καθορίστηκε ανά IVRS

Πραγματοποιήθηκε επίσης ανάλυση της συνολικής επιβίωσης και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου για την φυσική κατάσταση κατά ECOG. Η αναλογία κινδύνου (95% CI) για τη συνολική επιβίωση είναι 0,77 (0,64 έως 0,93) για την φυσική κατάσταση κατά ECOG 0 και 0,87 (0,71 έως 1,06) για την φυσική κατάσταση κατά ECOG 1. Η αναλογία κινδύνου (95% CI) της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου είναι 0,761 (0,63 - 0,91) για την φυσική κατάσταση κατά ECOG 0 και 0,75 (0,61 - 0,92) για την φυσική κατάσταση κατά ECOG 1.

Οι post-hoc αναλύσεις ασθενών με ή χωρίς προηγούμενη θεραπεία με bevacizumab, με εξαίρεση τους ασθενείς με εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 6 μηνών, συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4- Post-hoc αναλύσεις με εξαίρεση των ασθενών<sup>a,β</sup> που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία.**

|   | <b>Εικονικό φάρμακο/FOLFIRI (N = 550)</b> | <b>ZALTRAP / FOLFIRI (N = 552)</b> |
|---|---|------------------------------------|
| Ασθενείς με προηγούμενη αγωγή με bevacizumab εξαιρούμενους εκείνους που έλαβαν επικουρική θεραπεία μόνο (n (%))   | 179 (32,5%)                               | 177 (32,1%)                        |
| Διάμεση τιμή συνολικής επιβίωσης (95% CI) (μήνες) [CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης]                                     | 11,7 (9,66 έως 13,27)                     | 13,8 (11,01 έως 15,87)             |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)  | 0,812 (0,634 έως 1,042)                   |                                    |
| Διάμεση τιμή επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου PFS (95% CI) (μήνες)   | 3,9 (3,02 έως 4,30)                       | 6,7 (5,72 έως 8,21)                |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)  | 0,645 (0,498 έως 0,835)                   |                                    |
| Ασθενείς χωρίς προηγούμενη αγωγή με bevacizumab εξαιρούμενους εκείνους που έλαβαν επικουρική θεραπεία μόνο (n(%)) | 371 (67,5%)                               | 375 (67,9%)                        |
| Διάμεση τιμή συνολικής επιβίωσης (95% CI) (μήνες) [CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης]                                     | 12,4 (11,17 έως 13,54)                    | 13,7 (12,71 έως 16,03)             |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)  | 0,766 (0,645 έως 0,908)                   |                                    |

|   |                         |                     |
|---|-------------------------|---------------------|
| Διάμεση τιμή επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου PFS (95% CI) (μήνες) | 5,3 (4,50 έως 5,55)     | 6,9 (6,24 έως 7,20) |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)  | 0,777 (0,655 έως 0,921) |                     |

<sup>a</sup> Όπως καθορίζεται ανά IVRS  
<sup>β</sup> Η συνολική επιβίωση στον ITT πληθυσμό εξαιρώντας τους ασθενείς με εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 6 μηνών από την επικουρική θεραπεία κατέδειξε αναλογία κινδύνου (95% CI) 0,78 (0,68 έως 0,90) [διάμεση τιμή συνολικής επιβίωσης (95% CI) με Εικονικό φάρμακο/FOLFIRI 11,9 μήνες (10,88 έως 13,01) και με ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 μήνες (12,68 έως 15,44)].

Οι αναλύσεις άλλων υποομάδων για τη συνολική επιβίωση και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανάλογα με την ηλικία (<65 ≥ 65), το φύλο, ύπαρξη μετάστασης μόνο στο ήπαρ, προηγούμενο ιστορικό υπέρτασης, καθώς και τον αριθμό των οργάνων που εμπλέκονται, έδειξε αποτελεσματικότητα θεραπειών που ευνοεί το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI σε σχέση με το σχήμα εικονικό φάρμακο/ FOLFIRI.

Σε ανάλυση υπο-ομάδας της συνολικής επιβίωσης, παρατηρήθηκε θετικό αποτέλεσμα σε ασθενείς ηλικίας <65 ετών και ≥ 65 ετών, οι οποίοι έλαβαν το σχήμα ZALTRAP/FOLFIRI και σύμφωνα με αυτό στο γενικό πληθυσμό.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση να διεξαχθούν μελέτες με ZALTRAP σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και του ορθού (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

#### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες που περιγράφονται παρακάτω προέρχονται σε μεγάλο βαθμό από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με στοιχεία από 1507 ασθενείς με διάφορους τύπους κακοηθειών προχωρημένου σταδίου.

#### Απορρόφηση

Σε προκλινικά μοντέλα όγκων, οι βιολογικά δραστικές δόσεις του aflibercept συσχετίζονται με εκείνες που είναι απαραίτητες για την παραγωγή των κυκλοφορούντων συγκεντρώσεων του ελεύθερου aflibercept πλέον του δεσμευμένου στον VEGF aflibercept. Οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις του δεσμευμένου στον VEGF aflibercept αυξάνονται με τη δόση του aflibercept έως ότου δεσμευθεί το μεγαλύτερο μέρος του διαθέσιμου VEGF. Περαιτέρω αυξήσεις στη δόση aflibercept οδήγησαν σε δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των κυκλοφορούντων συγκεντρώσεων αδέσμευτης aflibercept με εξαίρεση ελάχιστης παραπάνω αύξησης στη συγκέντρωση της δεσμευμένης στον VEGF ουσίας aflibercept.

Σε ασθενείς, το ZALTRAP χορηγείται σε δόση των 4 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε δύο εβδομάδες για την οποία υπάρχει πλεονάζουσα κυκλοφορούσα αδέσμευτη ουσία aflibercept συγκριτικά με την αντίστοιχη δεσμευμένη στον VEGF.

Στη συνιστώμενη δόση των 4 mg / kg κάθε δύο εβδομάδες, η συγκέντρωση της αδέσμευτης aflibercept ήταν σχεδόν σε επίπεδα σταθερής κατάστασης μέχρι το δεύτερο κύκλο της θεραπείας χωρίς ουσιαστική συσσώρευση (αναλογία συσσώρευσης των 1,2 σε σταθερή κατάσταση σε σχέση με την πρώτη χορήγηση).

#### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της αδέσμευτης aflibercept σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 8 λίτρα.

#### Βιομετασχηματισμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες μεταβολισμού με aflibercept δεδομένου ότι είναι μία πρωτεΐνη. Αναμένεται διάσπαση της ουσίας aflibercept σε μικρά πεπτιδία και μεμονωμένα αμινοξέα.

#### Αποβολή

Η αδέσμευτη ουσία aflibercept απεκκρίνεται κυρίως δια συνδέσεως με τον ενδογενή παράγοντα VEGF ώστε να σχηματίσει ένα σταθερό, αδρανές σύμπλοκο. Όπως και με άλλες μεγάλες πρωτεΐνες, τόσο η αδέσμευτη όσο και η δεσμευμένη aflibercept, αναμένονται να απεκκρίνονται πιο αργά, από άλλους βιολογικούς μηχανισμούς, όπως λ.χ. ο πρωτεολυτικός καταβολισμός. Σε δόσεις μεγαλύτερες από 2 mg/kg, η καθαρή της αδέσμευτης aflibercept ήταν περίπου 1,0 L/ημέρα με τελικό χρόνο ημιζωής 6 ημερών.

Οι πρωτεΐνες υψηλού μοριακού βάρους δεν απεκκρίνονται δια της νεφρικής οδού, ως εκ τούτου η απέκκριση του aflibercept δια των νεφρών αναμένεται να είναι ελάχιστη.

#### Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Σύμφωνα με την κατανομή του στοχεύοντος επί της νόσου φαρμάκου, η αδέσμευτη aflibercept απεκκρίνεται ταχύτερα (μη-γραμμική απέκκριση) σε δόσεις κάτω των 2 mg/kg, πιθανόν λόγω της υψηλής συγγένειας της aflibercept με τον ενδογενή παράγοντα VEGF. Η γραμμική απέκκριση που



παρατηρήθηκε σε δοσολογικό εύρος από 2 έως 9 mg/kg, είναι πιθανό να οφείλεται σε μη κορέσιμους βιολογικούς μηχανισμούς της απέκκρισης, όπως ο καταβολισμός των πρωτεϊνών.

#### Άλλοι ειδικόι πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

Δεν υπήρξε καμία επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της αδέσμευτης aflibercept.

##### Φυλή

Δεν εντοπίστηκε επίδραση της εθνικότητας στην ανάλυση του πληθυσμού.

##### Φύλο

Το φύλο ήταν ο πιο σημαντικός συμπαράγοντας για την εξήγηση της διακύμανσης στην κάθαρση και τον όγκο της αδέσμευτης aflibercept με 15,5% υψηλότερη κάθαρση και 20,6% υψηλότερο όγκο κατανομής στους άνδρες από ό, τι στις γυναίκες. Οι διαφορές αυτές δεν επηρεάζουν τη λήψη του φαρμάκου επειδή αφενός η δοσολογία υπολογίζεται βάσει βάρους και αφετέρου δεν απαιτείται καμία τροποποίηση της δόσης με βάση το φύλο.

##### Βάρος

Το βάρος είχε επίπτωση στην κάθαρση της αδέσμευτης aflibercept και στον όγκο κατανομής οδηγώντας σε 29% αύξηση της έκθεσης aflibercept σε ασθενείς που ζυγίζουν  $\geq 100$  kg.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες χορήγησης ZALTRAP σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με στοιχεία από 1507 ασθενείς με διάφορους τύπους κακοηθών προχωρημένου σταδίου υπό θεραπεία με ZALTRAP με ή χωρίς χημειοθεραπεία, 63 ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη  $> 1,0 \times - 1,5 \times$  ULN και όποιες τιμές AST) και 5 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη  $> 1,5 \times - 3 \times$  ULN και όποιες τιμές AST) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ZALTRAP. Στους εν λόγω ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ήπιας και μέτριας μορφής δεν υπήρξε καμία επίδραση στην κάθαρση του aflibercept. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη  $> 3 \times$  ULN και κάθε AST).

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες χορήγησης ZALTRAP σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμών διεξήχθη με στοιχεία από 1507 ασθενείς με διάφορους τύπους κακοηθών προχωρημένου σταδίου υπό ZALTRAP με ή χωρίς χημειοθεραπεία. Ο πληθυσμός αυτός συμπεριλάμβανε: 549 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (Κρεατινίνη- $CL_{CR}$  μεταξύ 50-80 ml/min), 96 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (Κρεατινίνη- $CL_{CR}$  μεταξύ 30-50 ml/min), και 5 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Κρεατινίνη- $CL_{CR}$   $< 30$  ml/min). Αυτή η φαρμακοκινητική ανάλυση δεν έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση ή τη συστηματική έκθεση (AUC) της αδέσμευτης aflibercept στη δόση των 4 mg/kg ZALTRAP για τους ασθενείς με μέτρια και ήπια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω των πολύ περιορισμένων διαθέσιμων στοιχείων. Στους ελάχιστους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η έκθεση του φαρμάκου ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Τοξικολογία και φαρμακολογία των ζώων

Η εβδομαδιαία/κάθε δύο εβδομάδες ενδοφλέβια χορήγηση της aflibercept σε πηθικούς cynomolgus διάρκειας έως 6 μήνες, οδήγησε σε αλλαγές στο οστό (επιδράσεις στην αυξητική ζώνη, στον αξονικό και προσαρτημένο σκελετό), ρινική κοιλότητα, νεφρούς, ωοθήκες, και επινεφρίδια. Τα περισσότερα ευρήματα που σχετίζονταν με το aflibercept παρατηρήθηκαν από τη χαμηλότερη δόση που ελέγχθηκε και αντιστοιχούν σε εκθέσεις του πλάσματος παρόμοιες με εκείνες σε ασθενείς στη θεραπευτική δόση. Οι περισσότερες επαγόμενες από το aflibercept επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες μετά από 5 μήνες χωρίς φαρμακευτική αγωγή, με την εξαίρεση των ευρημάτων επί του σκελετού και της ρινικής κοιλότητας. Τα περισσότερα ευρήματα θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται με την φαρμακολογική δράση του aflibercept.

Η χορήγηση aflibercept σε κουνέλια οδήγησε σε μια καθυστέρηση στην επώλυση τραύματος. Σε μοντέλα χειρουργικών τραυμάτων και πλήρους πάχους τομών του δέρματος, η χορήγηση aflibercept μείωσε την ινοπλασία, νεοαγγείωση, επιδερμική υπερπλασία/εκ νέου επιθηλιοποίηση και την αντοχή διάτασης του τραύματος. Το aflibercept αύξησε την αρτηριακή πίεση σε νορμοτασικά τρωκτικά.

#### Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση της καρκινογένεσης ή μεταλλαξιγένεσης του aflibercept.

#### Διαταραχές γονιμότητας

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες με aflibercept σε ζώα ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση στη γονιμότητα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα από μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, υποδηλώνει ότι υπάρχει η πιθανότητα να προκληθεί διαταραχή στην αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα με τη χρήση aflibercept. Σε

σεξουαλικά ώριμους θηλυκούς πηθικούς cynomolgus αποδείχθηκε αναστολή της λειτουργίας των ωοθηκών και της ανάπτυξης των ωοθυλακίων. Σε αυτά τα ζώα επίσης παρατηρήθηκαν διαταραχές στον εμμηνορρυσιακό κύκλο. Σε σεξουαλικά ώριμους αρσενικούς πηθικούς cynomolgus παρατηρήθηκε μείωση στην κινητικότητα του σπέρματος και αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης των μορφολογικών ανωμαλιών των σπερματοζωαρίων. Δεν υπήρξε κανένα περιθώριο έκθεσης σε ασθενείς σε σχέση με τις επιδράσεις αυτές. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν πλήρως αναστρέψιμα σε διάστημα 8-18 εβδομάδων μετά την τελευταία ένεση.

#### Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικολογία

Το aflibercept έχει δείχθει ότι είναι εμβρυοτοξικό και τερατογόνο όταν χορηγείται ενδοφλεβίως σε έγκυα κουνέλια κάθε 3 ημέρες κατά την περίοδο της οργανογένεσης (ημέρα κύησης 6 έως 18), σε δόσεις περίπου 1 έως 15 φορές της δόσης για τον άνθρωπο, των 4 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν μειώσεις στο σωματικό βάρος της μητέρας, αύξηση του αριθμού των εμβρυικών επαναροφησεων και αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξωτερικών, σπλαχνικών και σκελετικών δυσπλασιών του εμβρύου.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σακχαρόζη

Νάτριο χλωριούχο

Νάτριο κιτρικό διυδρικό

Κιτρικό οξύ μονουδρικό

Πολυσορβικό 20

Νάτριο φωσφορικό μονόξιο επταυδρικό

Νάτριο φωσφορικό δισόξιο μονουδρικό

Νατρίου υδροξείδιο ή/και υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύτες εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

#### Μετά τη διάλυση στο σάκο έγχυσης

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C και επί 8 ώρες στους 25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός και εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

- 4 ml πυκνού διαλύματος σε διαυγές βοριοπυριτικό γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) των 5 ml, σφραγισμένο με στεγανοποιημένο πώμα με αποσπώσιμο κάλυμμα και ενσωματωμένο δίσκο σφράγισης, με επικάλυψη. Μέγεθος συσκευασίας του 1 ή 3 φιαλιδίων.
- 8 ml πυκνού διαλύματος σε διαυγές βοριοπυριτικό γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) των 10 ml, σφραγισμένο με στεγανοποιημένο πώμα με αποσπώσιμο κάλυμμα και ενσωματωμένο δίσκο σφράγισης, με επικάλυψη. Μέγεθος συσκευασίας του 1 φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το ZALTRAP είναι ένα στείρο, χωρίς συντηρητικά και μη-πυρετογόνο πυκνό διάλυμα, επομένως το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περιθάλψης ακολουθώντας ασφαλείς διαδικασίες χειρισμού και με τη χρήση άσηπτων τεχνικών.

Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά το χειρισμό του ZALTRAP, λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση συσκευών περιορισμού, εξοπλισμό ατομικής προστασίας (π.χ. γάντια), καθώς και τις διαδικασίες προετοιμασίας.

#### Παρασκευή του διαλύματος έγχυσης

- Ελέγξτε οπτικά το φιαλίδιο του ZALTRAP πριν από τη χρήση. Το πυκνό διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και χωρίς σωματίδια.
- Με βάση την απαιτούμενη δόση για τον ασθενή, αναρροφήστε τον απαραίτητο όγκο πυκνού διαλύματος ZALTRAP από το φιαλίδιο. Ενδέχεται να απαιτούνται περισσότερα από ένα φιαλίδια για την

- παρασκευή του διαλύματος έγχυσης.
- Αραιώστε το στον απαιτούμενο όγκο χορήγησης με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ή 5% διαλύματος γλυκόζης για έγχυση. Η συγκέντρωση του τελικού διαλύματος ZALTRAP για ενδοφλέβια έγχυση θα πρέπει να διατηρείται μεταξύ 0,6 mg/ml έως 8 mg/ml aflibercept.
  - Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σάκοι έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο που περιέχει DEHP [φθαλικό δι-(2-αιθυλοξέυλο) εστέρα] ή σάκοι έγχυσης από πολυολεφίνη.
  - Το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθεί οποιοσδήποτε αποχρωματισμός ή σωματιδιακή ύλη, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.
  - Το ZALTRAP περιέχεται σε φιαλίδιο μίας χρήσης. Μην τρυπάτε εκ νέου το φιαλίδιο μετά την αρχική διάτρηση. Κάθε αχρησιμοποίητο πυκνό διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

#### Χορήγηση του διαλύματος έγχυσης

Τα αραιωμένα διαλύματα ZALTRAP πρέπει να χορηγούνται με τη χρήση σετ έγχυσης που περιέχουν φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης 0,2 μικρομέτρων.

Τα σετ έγχυσης θα πρέπει να είναι κατασκευασμένα από ένα από τα ακόλουθα υλικά:

- πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) που περιέχει φθαλικό δι-(2-αιθυλοξέυλο) εστέρα (bis(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP)
- PVC που δεν περιέχει DEHP αλλά περιέχει τριμελλιτικό τρι-(2-αιθυλοξέυλο) εστέρα (trioctyltrimellitate, TOTM)
- πολυπροπυλένιο
- πολυαιθυλένιο με επένδυση PVC
- πολυουρεθάνη

Φίλτρα κατασκευασμένα από φθοριούχο πολυβινυλιδένιο (PVDF) ή νάιλον δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

#### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe  
54, Rue La Boetie, 75008 Paris, Γαλλία

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Φεβρουαρίου 2013

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

19/11/2014

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Zaltrap 100mg NT: 319,43€

Zaltrap 200mg NT: 639,31€

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε**

**ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες

για **ΟΛΑ** τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»