

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Залтрап®

Регистрационный номер: ЛП-№(000091)-(РГ-RU).

Торговое наименование: Залтрап®.

Международное непатентованное наименование: афлиберцепт.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

В 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится:

действующее вещество: афлиберцепт - 25,00 мг;

вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфата гептагидрат, натрия цитрата дигидрат, натрия хлорид, 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты или 0,1 М раствор натрия гидроксида, сахароза, полисорбат-20, вода для инъекций.

Описание: прозрачная бесцветная или светло-желтая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство.

Код АТХ: L01XX44.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Афлиберцепт - это рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF (эндотелиальными факторами роста сосудов) частей внеклеточных доменов рецептора VEGF 1 и рецептора VEGF 2, соединенных с доменом Fc (фрагмента способного к кристаллизации) иммуноглобулина G1 (IgG1) человека.

Афлиберцепт производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием экспрессионной системы клеток яичника китайского хомячка (CHO) K-1.

Афлиберцепт является химерным гликопротеином с молекулярной массой 97 кДа, гликозилирование белка добавляет 15 % к общей молекулярной массе, в результате чего общая молекулярная масса афлиберцепта составляет 115 кДа.

Эндотелиальный фактор роста сосудов А (VEGF-A), эндотелиальный фактор роста сосудов В (VEGF-B) и плацентарный фактор роста (PlGF) относятся к VEGF-семейству ангиогенных факторов, которые могут действовать как сильные митогенные, хемотаксические и влияющие на сосудистую проницаемость факторы для эндотелиальных клеток. Действие VEGF-A осуществляется через две рецепторные тирозинкиназы - VEGFR-1 и VEGFR-2, находящиеся на поверхности эндотелиальных клеток. PlGF и

VEGF-B связываются только с рецепторной тирозинкиназой VEGFR-1, которая, кроме нахождения на поверхности эндотелиальных клеток, присутствует еще и на поверхности лейкоцитов. Чрезмерная активация этих рецепторов VEGF-A может приводить к патологической неоваскуляризации и повышению проницаемости сосудов. PlGF также имеет отношение к развитию патологической неоваскуляризации и инфильтрации опухоли клетками воспаления.

Афлиберцепт действует как растворимый «рецептор-ловушка», который связывается с VEGF-A с большей аффинностью, чем нативные рецепторы VEGF-A, кроме этого, он также связывается с родственными лигандами VEGF-B и PlGF. Афлиберцепт связывается с человеческими VEGF-A, VEGF-B и PlGF с образованием стабильных инертных комплексов, не обладающих биологической активностью. Действуя в качестве «ловушки» для лигандов, афлиберцепт предотвращает связывание эндогенных лигандов с соответствующими им рецепторами, и благодаря этому блокирует передачу сигналов через эти рецепторы.

Афлиберцепт блокирует активацию рецепторов VEGF и пролиферацию эндотелиальных клеток, тем самым подавляя образование новых сосудов, снабжающих опухоли кислородом и питательными веществами.

Афлиберцепт связывается с VEGF-A человека (равновесная константа диссоциации (K_d) - 0,5 пмоль для VEGF-A165 и 0,36 пмоль для VEGF-A121), с PlGF человека (K_d 39 пмоль для PlGF-2), с VEGF-B человека (K_d 1,92 пмоль) с образованием стабильного инертного комплекса, не обладающего биологической активностью, поддающейся определению.

Применение афлиберцепта у мышей с ксенотрансплантированными или аллотрансплантированными опухолями ингибировало рост различных типов аденокарцином.

У пациентов с метастатическим колоректальным раком, которым ранее проводилась оксалиплатин-содержащая химиотерапия (с предшествующим введением бевацизумаба или без предшествующего введения бевацизумаба), химиотерапевтическая схема Залтрап®/FOLFIRI [фторурацил, иринотекан, кальция фолинат] продемонстрировала статистически достоверное увеличение продолжительности жизни по сравнению с химиотерапевтической схемой FOLFIRI.

При ретроспективном анализе клинического исследования VELOUR, проведенном у 482 из 1226 пациентов (приблизительно 39 %; 240 пациентов, получавших схему Залтрап®/FOLFIRI; 242 пациентов, получавших схему плацебо/FOLFIRI) и основанном на состоянии мутации в генах RAS, не наблюдалось доказательств гетерогенности в лечебном эффекте (анализ связи переменных).

При проведении анализа общей выживаемости (ОВ) среди пациентов с диким типом генов RAS в опухоли (95 % доверительный интервал [ДИ]) отношение рисков 0,696 (0,501-0,967), медиана ОВ в группе Залтрап®/FOLFIRI составила 16,0 месяцев (95 % ДИ: 12,7-22,8) в сравнении с группой плацебо/FOLFIRI, где медиана ОВ составила 11,7 месяцев (10,1-15,9).

При проведении анализа ОВ среди пациентов с мутацией в генах RAS в опухоли (95 % ДИ) отношение рисков 0,926 (0,698-1,23), медиана ОВ в группе Залтрап®/FOLFIRI составила 12,6 месяцев (95 % ДИ: 10,7-14,5) в сравнении с группой плацебо/FOLFIRI, где медиана ОВ составила 11,2 месяцев (9,9-13,8).

Фармакокинетика

Абсорбция

В доклинических исследованиях, проведенных на моделях опухолей, биологически активные дозы афлиберцепта коррелировали с дозами, необходимыми для создания концентраций циркулирующего в системном кровотоке свободного афлиберцепта, превышающих концентрации циркулирующего в системном кровотоке афлиберцепта, связанного с VEGF. Концентрации циркулирующего в системном кровотоке связанного с VEGF афлиберцепта при повышении его дозы увеличиваются до тех пор, пока большая часть VEGF не оказывается связанной. Дальнейшее увеличение дозы афлиберцепта приводит к дозозависимому увеличению концентрации циркулирующего в системном кровотоке свободного афлиберцепта и только к небольшому дальнейшему возрастанию концентрации связанного с VEGF афлиберцепта.

У пациентов препарат Залтрап® вводится в дозе 4 мг/кг массы тела внутривенно каждые 2 недели, в течение которых имеет место избыток концентрации циркулирующего свободного афлиберцепта над концентрацией афлиберцепта, связанного с VEGF.

При рекомендованной дозе 4 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели концентрации свободного афлиберцепта, близкие к величинам равновесных концентраций, достигались в течение второго цикла лечения практически без накопления (коэффициент накопления 1,2 в равновесном состоянии, по сравнению с концентрацией свободного афлиберцепта при первом введении).

Распределение

Объем распределения свободного афлиберцепта в равновесном состоянии составляет 8 л.

Метаболизм

Так как афлиберцепт является белком, исследований его метаболизма не проводилось. Ожидается, что афлиберцепт будет расщепляться на небольшие пептиды и отдельные аминокислоты.

Выведение

Циркулирующий в системном кровотоке свободный афлиберцепт, главным образом, связывается с VEGF-семейством с образованием стабильных неактивных комплексов. Ожидается, что, как и другие крупные белки, связанный с VEGF и свободный афлиберцепт будут постепенно выводиться из системного кровотока за счет других биологических механизмов, таких как протеолитический катаболизм.

При дозах, превышающих 2 мг/кг, клиренс свободного афлиберцепта составлял 1,0 л/сутки с конечным периодом полувыведения 6 дней.

Высокомолекулярные белки не выводятся почками, поэтому ожидается, что выведение афлиберцепта почками будет минимальным.

Линейность/нелинейность выведения

В связи с целевым связыванием афлиберцепта с его «мишенью» (эндогенным VEGF), свободный афлиберцепт при дозах ниже 2 мг/кг показал быстрое (нелинейное) снижение его концентраций в системном кровотоке, по-видимому, связанное с его высокоаффинным связыванием с эндогенным VEGF. В диапазоне доз от 2 до 9 мг/кг клиренс свободного афлиберцепта становится линейным, по-видимому, за счет ненасыщаемых биологических механизмов выведения, таких как катаболизм белка.

Особые группы пациентов

Дети

При внутривенном введении препарата Залтрап® в дозах 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг каждые 2 недели 8 пациентам детского возраста с солидными опухолями (в возрасте от 5 до 17 лет), средний период полувыведения свободного афлиберцепта, определяемый после введения первой дозы, составлял приблизительно 4 дня (от 3 до 6 дней).

Пациенты пожилого возраста

Возраст не влияет на фармакокинетику афлиберцепта.

Пол

Несмотря на различия в клиренсе свободного афлиберцепта и объеме распределения у мужчин и женщин, не наблюдалось связанных с половой принадлежностью различий в его системной экспозиции при применении в дозе 4 мг/кг массы тела.

Масса тела

Масса тела влияла на клиренс свободного афлиберцепта и объем распределения, так у пациентов с массой тела ≥ 100 кг наблюдалось увеличение системной экспозиции афлиберцепта на 29 %.

Расовая принадлежность

Расовая и этническая принадлежность не оказывала влияния на фармакокинетику афлиберцепта.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Официальных исследований по применению препарата Залтрап® у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось.

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой (концентрация общего билирубина в крови $\leq 1,5$ ВГН [верхняя граница нормы] при любых значениях активности аспартатаминотрансферазы [АСТ] и средней (концентрация общего билирубина в крови $> 1,5$ -3 ВГН при любых значениях активности АСТ) степени тяжести не было выявлено изменения клиренса афлиберцепта. Отсутствуют данные по фармакокинетики афлиберцепта у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (концентрация общего билирубина в крови > 3 х ВГН при любых значениях активности АСТ).

Пациенты с почечной недостаточностью

Официальных исследований по применению препарата Залтрап® у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось.

Не обнаружено различий в системной экспозиции (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» [AUC]) свободного афлиберцепта у пациентов с почечной недостаточностью различных степеней тяжести при применении препарата Залтрап® в дозе 4 мг/кг массы тела.

Показания к применению

Метастатический колоректальный рак (МКРР) у взрослых пациентов, резистентный к оксалиплатин-содержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения (препарат Залтрап® применяется в комбинации с химиотерапевтической схемой FOLFIRI, включающей иринотекан, фторурацил, кальция фолинат).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к афлиберцепту или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®.
- Тяжелые кровотечения.
- Артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции.
- Хроническая сердечная недостаточность (III-IV функционального класса по классификации NYHA).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (отсутствие данных по применению).
- Офтальмологическое применение или введение в стекловидное тело (в связи с гиперосмотическими свойствами препарата Залтрап®).

- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием достаточного опыта применения).

Противопоказания к применению иринотекана, фторурацила и кальция фолиината см. в инструкциях по их применению.

С осторожностью

- Почечная недостаточность тяжелой степени.
- Артериальная гипертензия.
- Клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность I-II функционального класса по классификации NYHA).
- Пожилой возраст.
- Индекс общего состояния ≥ 2 баллов по шкале для оценки общего состояния пациента ECOG (Восточной объединенной группы онкологов).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные по применению афлиберцепта у беременных женщин отсутствуют. Исследования, проведенные у животных, выявили у афлиберцепта эмбриотоксическое и тератогенное действие. Так как ангиогенез имеет большое значение для развития эмбриона, ингибирование ангиогенеза при введении препарата Залтрап® может привести к неблагоприятным для развития беременности эффектам. Применение препарата Залтрап® во время беременности и у женщин, у которых возможно наступление беременности, противопоказано.

Женщинам с детородным потенциалом следует рекомендовать избегать наступления беременности во время лечения препаратом Залтрап, и они должны быть проинформированы о возможности неблагоприятного воздействия препарата Залтрап на плод.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения и в течение 3-х месяцев после введения последней дозы препарата.

Период грудного вскармливания

Клинических исследований для оценки воздействия препарата Залтрап® на выработку грудного молока, выведения афлиберцепта с грудным молоком и его эффектов на грудных детей не проводилось.

Неизвестно, выделяется ли афлиберцепт в женское грудное молоко. Однако из-за того, что нельзя пока исключить возможность проникновения афлиберцепта в грудное молоко, а также из-за возможности развития серьёзных нежелательных реакций, вызываемых афлиберцептом у грудных детей, необходимо или отказаться от грудного вскармливания, или не применять препарат Залтрап® (в зависимости от важности применения препарата для матери).

Фертильность

Имеется риск нарушения фертильности у мужчин и женщин во время лечения афлиберцептом (исходя из данных, полученных в исследованиях, проведенных на обезьянах, у самцов и самок которых афлиберцепт вызывал нарушения фертильности, обратимые через 8-18 недель после окончания лечения).

Способ применения и дозы

Препарат Залтрап® вводится в виде 1-часовой внутривенной инфузии с последующим введением химиотерапевтической схемы FOLFIRI. Рекомендованная доза препарата Залтрап®, применяемого в сочетании с химиотерапевтической схемой FOLFIRI, составляет 4 мг/кг массы тела.

Химиотерапевтическая схема FOLFIRI: в первый день цикла одновременно в виде внутривенной инфузии через Y-образный катетер вводят иринотекан в дозе 180 мг/м² площади поверхности тела в течение 90 мин и кальция фолинат (лево- и правовращающие рацематы) в дозе 400 мг/м² площади поверхности тела в течение 2 ч, с последующим внутривенным (болюсным) введением фторурацила в дозе 400 мг/м² площади поверхности тела, с последующей непрерывной внутривенной инфузией фторурацила в дозе 2400 мг/м² площади поверхности тела в течение 46 ч.

Циклы химиотерапии повторяются каждые 2 недели.

Лечение препаратом Залтрап® должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Рекомендации по коррекции режима дозирования/отсрочке лечения

Лечение препаратом Залтрап® следует прекратить:

- при развитии тяжелых кровотечений;
- при развитии перфорации стенок желудочно-кишечного тракта;
- при образовании свища;
- при развитии гипертонического криза или гипертонической энцефалопатии;
- при развитии артериальных тромбоэмболических осложнений;
- при развитии нефротического синдрома или тромботической микроангиопатии;

- при развитии тяжелых реакций гиперчувствительности (включая бронхоспазм, одышку, ангионевротический отёк, анафилаксию);
- при нарушении заживления ран, требующем медицинского вмешательства;
- при развитии синдрома обратимой задней энцефалопатии, также известного под названием обратимой задней лейкоэнцефалопатии.

По крайней мере, за 4 недели до плановой операции следует временно приостановить лечение препаратом Залтрап®.

Отсрочка химиотерапии Залтрап®/FOLFIRI	
Нейтропения или тромбоцитопения	Применение химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI следует отложить до тех пор, пока количество нейтрофилов в периферической крови не увеличится до $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или количество тромбоцитов в периферической крови не увеличится до $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$
Легкие или умеренно выраженные реакции гиперчувствительности (включая гиперемию кожных покровов, сыпь, крапивницу и зуд)	Следует временно приостановить лечение до прекращения реакции. В случае необходимости для купирования реакции гиперчувствительности возможно применение глюкокортикостероидов и/или антигистаминных препаратов. В последующих циклах можно рассмотреть вопрос о проведении премедикации глюкокортикостероидами и/или антигистаминными препаратами.
Тяжелые реакции гиперчувствительности (включая бронхоспазм, одышку, ангионевротический отек и анафилаксию)	Следует прекратить применение химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI и проводить терапию, направленную на купирование реакции гиперчувствительности.
Отсрочка лечения препаратом Залтрап® и коррекция его дозы	
Повышение артериального давления (АД)	Следует временно приостановить применение препарата Залтрап® до достижения контроля над повышением АД.

	При повторном развитии выраженного повышения АД следует приостановить применение препарата до достижения контроля над повышением АД и в последующих циклах снизить дозу препарата Залтрап® до 2 мг/кг массы тела.
Протеинурия	Следует приостановить применение препарата Залтрап® при протеинурии ≥ 2 г/сутки, возобновление лечения возможно после уменьшения протеинурии до < 2 г/сутки. При повторном развитии протеинурии ≥ 2 г/сутки следует приостановить применение препарата Залтрап® до уменьшения протеинурии < 2 г/сутки, и в последующих циклах уменьшить его дозу до 2 мг/кг массы тела.
Коррекция доз химиотерапевтической схемы FOLFIRI при ее применении с препаратом Залтрап®	
Тяжелый стоматит и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	Следует снизить болюсную и инфузионную дозу фторурацила на 20 %.
Тяжелая диарея	Следует снизить дозу иринотекана на 15-20 %. Если тяжелая диарея развивается повторно, в следующем цикле дополнительно следует снизить болюсную и инфузионную дозу фторурацила на 20 %. Если тяжелая диарея сохраняется при снижении доз обоих препаратов, следует прекратить применение FOLFIRI. При необходимости может проводиться лечение противодиарейными препаратами и восполнение потерь жидкости и электролитов.

Фебрильная нейтропения и нейтропенический сепсис	В последующих циклах следует снизить дозу иринотекана на 15-20 %. При повторном развитии в последующих циклах следует дополнительно снизить болюсную и инфузионную дозу фторурацила на 20 %. Может быть рассмотрен вопрос о применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).
---	---

Дополнительные сведения о токсичности иринотекана, фторурацила и кальция фолината см. в инструкциях по их применению.

Применение препарата у особых групп пациентов

Дети

Безопасность и эффективность у пациентов детского возраста не установлены. В исследовании безопасности и переносимости с увеличением дозы 21 пациент в возрасте от 2 до 21 года (средний возраст 12,9 лет) с солидными опухолями получал препарат Залтрап® в дозах от 2 до 3 мг/кг внутривенно каждые две недели. Фармакокинетические показатели свободного афлиберцепта были оценены у 8 из этих пациентов (в возрасте от 5 до 17 лет). Максимальной переносимой дозой в исследовании была доза 2,5 мг/кг, которая была ниже безопасной и эффективной дозы для взрослых с метастатическим колоректальным раком.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста коррекции дозы препарата Залтрап® не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Официальных исследований по применению препарата Залтрап® у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось. Исходя из клинических данных, системная экспозиция афлиберцепта у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести была подобна таковой у пациентов с нормальной функцией печени.

Клинические данные свидетельствуют в пользу того, что не требуется коррекции дозы афлиберцепта у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Отсутствуют данные в отношении применения афлиберцепта у пациентов с печеночной недостаточности тяжелой степени.

Пациенты с почечной недостаточностью

Официальных исследований по применению препарата Залтрап® у пациентов с нарушениями функции почек не проводилось. Исходя из клинических данных, системная

экспозиция афлиберцепта у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести была подобна таковой у пациентов с нормальной функцией почек.

Клинические данные свидетельствуют в пользу того, что не требуется коррекции начальной дозы афлиберцепта у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Имеется очень мало данных по применению препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, поэтому при применении препарата у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Рекомендации по приготовлению растворов и их введению

Препарат должен применяться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Нельзя вводить неразведенный концентрат. Не вводить внутривенно струйно или болюсно.

Флаконы препарата Залтрап® предназначены для одноразового использования.

Препарат Залтрап® не предназначен для введения в стекловидное тело.

Как и при применении всех парентеральных препаратов, перед введением разведенный раствор препарата Залтрап® должен быть визуально осмотрен на наличие нерастворенных частиц или изменение цвета.

Разведенные растворы препарата Залтрап® следует вводить с помощью наборов для внутривенных инфузий, изготовленных из следующих материалов:

- поливинилхлорид (ПВХ), содержащий диэтилгексилфталат (ДЭГФ);
- поливинилхлорид, не содержащий ДЭГФ, но содержащий триоктилтримеллитат (ТОТМ);
- полипропилен;
- полиэтилен, покрытый изнутри ПВХ;
- полиуретан.

Наборы для внутривенных инфузий должны содержать полиэфирсульфоновые фильтры с диаметром пор 0,2 мкм. Нельзя использовать фильтры из поливинилиденфторида (ПВДФ) или нейлона.

В связи с отсутствием исследований по совместимости препарат Залтрап® нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами или растворителями, за исключением 0,9 % раствора натрия хлорида и 5 % раствора декстрозы.

Приготовление инфузионного раствора и обращение с препаратом

Рекомендации по безопасному обращению с препаратом

Инфузионный раствор препарата Залтрап® должен готовиться медицинским работником в асептических условиях с соблюдением процедур безопасного обращения с препаратом.

Приготовление раствора для инфузий

- Не используйте флакон с препаратом, если в растворе концентрата присутствуют нерастворенные частицы или имеется изменение его цвета.
- Следует использовать инфузионные ёмкости, изготовленные из ПВХ, содержащего ДЭГФ, или полиолефина (без ПВХ и ДЭГФ).
- Только для внутривенного инфузионного введения вследствие гиперосмолярности (1000 мОсм/кг) концентрата препарата Залтрап®.
- Препарат не предназначен для инъекций в стекловидное тело.
- Концентрат препарата Залтрап® необходимо развести. Извлеките необходимое количество концентрата препарата Залтрап® и разведите до требуемого объёма 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций или 5 % раствором декстрозы для инъекций. Концентрация афлиберцепта в инфузионном растворе после разведения концентрата препарата Залтрап® должна находиться в диапазоне 0,6-8 мг/мл.
- С микробиологической точки зрения разведенный раствор препарата Залтрап® должен быть использован немедленно, его физическая и химическая стабильность сохраняется до 24 ч при температуре 2-8 °С и до 8 ч при температуре 25 °С.

Утилизация

Флаконы препарата Залтрап® предназначены для одноразового использования. Любое количество неиспользованного препарата, оставшегося во флаконе, должно быть утилизировано согласно соответствующим российским требованиям. Не прокалывать повторно пробку флакона иглой, после того как в нее уже вводилась игла.

Побочное действие

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) (всех степеней тяжести, с частотой ≥ 20 %), наблюдавшимися, по крайней мере, на 2 % чаще при применении химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI, чем при применении химиотерапевтической схемы FOLFIRI, были следующие НР (в порядке снижения частоты возникновения): лейкопения, диарея, нейтропения, протеинурия, повышение активности АСТ, стоматит, утомляемость, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение АД, снижение массы тела, уменьшение аппетита, носовые кровотечения, абдоминальные боли, дисфония, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и головная боль.

В исследовании, проведенном у пациентов с МКРР, у ≥ 20 % пациентов наблюдались анемия, тошнота, рвота, запор, алопеция, повышение активности щелочной фосфатазы и

гипербилирубинемия, при этом частота их возникновения была сопоставима в группах Залтрап®/FOLFIRI и плацебо/FOLFIRI, а различия в частоте их возникновения между этими группами не превышали ≥ 2 %.

Наиболее часто встречающимися НР 3-4 степени тяжести (с частотой ≥ 5 %), наблюдавшимися, по крайней мере, на 2 % чаще при применении химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI по сравнению с химиотерапевтической схемой FOLFIRI, были следующие НР (в порядке снижения частоты возникновения): нейтропения, диарея, повышение АД, лейкопения, стоматит, утомляемость, протеинурия и астения.

В целом прекращение терапии в связи с возникновением нежелательных явлений (всех степеней тяжести) наблюдалось у 26,8 % пациентов, получавших химиотерапевтическую схему Залтрап®/FOLFIRI по сравнению с 12,1 % пациентов, получавших химиотерапевтическую схему FOLFIRI. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями, которые послужили причиной для отказа от терапии у ≥ 1 % пациентов, получавших химиотерапевтическую схему Залтрап®/FOLFIRI, были астения/утомляемость, инфекции, диарея, дегидратация, повышение АД, стоматит, венозные тромбозы/тромботические осложнения, нейтропения и протеинурия.

Коррекция дозы препарата Залтрап® (уменьшение дозы и/или пропуски введения) проводилась у 16,7 %. Отсрочки последующих циклов терапии, превышающие 7 дней, наблюдались у 59,7 % пациентов, получавших химиотерапевтическую схему Залтрап®/FOLFIRI по сравнению с 42,6 % пациентов, получавших химиотерапевтическую схему FOLFIRI.

Смерть от других причин, кроме смерти от прогрессирования заболевания, наблюдавшаяся в течение 30 дней после последнего цикла изучаемой химиотерапевтической схемы, была зафиксирована у 2,6 % пациентов, получавших химиотерапевтическую схему Залтрап®/FOLFIRI, и у 1,0 % пациентов, получавших химиотерапевтическую схему FOLFIRI. Причиной смерти пациентов, получавших химиотерапевтическую схему Залтрап®/FOLFIRI, были инфекция (в том числе нейтропенический сепсис) у 4 пациентов; дегидратация у 2 пациентов; гиповолемия у 1 пациента; метаболическая энцефалопатия у 1 пациента; заболевания дыхательных путей (острая дыхательная недостаточность, аспирационная пневмония, и тромбоз легочной артерии) у 3 пациентов; расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, воспаление желудочно-кишечного тракта, полная непроходимость кишечника) у 3 пациентов; летальный исход от неизвестных причин у 2 пациентов.

Ниже представлены НР и отклонения от нормы лабораторных показателей, наблюдавшиеся у пациентов, получавших химиотерапевтическую схему Залтрап®/FOLFIRI с разделением их по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Представленные ниже НР определялись, как любые нежелательные клинические реакции или отклонения от нормы лабораторных показателей, имеющие на $\geq 2\%$ большую частоту (для НР всех степеней тяжести) в группе лечения афлиберцептом по сравнению с группой плацебо в исследовании, проведенном у пациентов с МКРР. Интенсивность НР классифицировалась в соответствии с NCI CTC (Оценочная шкала общих критериев токсичности Национального института рака США) версия 3.0.

Частота возникновения НР определялась в соответствии с классификацией ВОЗ следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Очень часто: инфекции (всех степеней тяжести), включая инфекции мочевыводящих путей, назофарингит; инфекции верхних дыхательных путей; пневмония, инфекции в месте введения катетера; зубные инфекции.

Часто: нейтропенические инфекции/сепсис (всех степеней тяжести и ≥ 3 степени тяжести).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: лейкопения (всех степеней тяжести и ≥ 3 степени тяжести); нейтропения, (всех степеней тяжести и ≥ 3 степени тяжести); тромбоцитопения (всех степеней тяжести).

Часто: фебрильная нейтропения всех степеней тяжести и ≥ 3 степени тяжести; тромбоцитопения ≥ 3 степени тяжести.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: реакции гиперчувствительности (всех степеней тяжести).

Нечасто: реакции гиперчувствительности ≥ 3 степени тяжести.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: снижение аппетита (всех степеней тяжести).

Часто: дегидратация (всех степеней тяжести и ≥ 3 степени тяжести); снижение аппетита ≥ 3 степени тяжести.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль (всех степеней тяжести).

Часто: головная боль ≥ 3 степени тяжести.

Нечасто: синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): сердечная недостаточность, снижение фракции выброса левого желудочка.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: повышение АД (всех степеней тяжести) (у 54 % пациентов, у которых наблюдалось повышение АД ≥ 3 степени тяжести, повышение АД развивалось в течение двух первых циклов лечения); кровотечения/кровоизлияния (всех степеней тяжести), причем наиболее частым видом кровотечений были малые носовые кровотечения (1-2 степени тяжести).

Часто: артериальные тромбоэмболические осложнения (АТЭО) (такие как острые нарушения мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки; стенокардия; внутрисердечный тромб; инфаркт миокарда; артериальная тромбоэмболия и ишемический колит) (всех степеней тяжести); венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии) всех степеней тяжести; кровотечения (в том числе ≥ 3 степени тяжести, иногда с летальным исходом), включая желудочно-кишечные кровотечения, гематурию, кровотечения после медицинских процедур.

Частота неизвестна: у пациентов, получавших препарат Залтрап[®], сообщалось о развитии тяжелых внутричерепных кровоизлияний и лёгочных кровотечений/кровохарканья, в том числе, и с летальным исходом.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: одышка (всех степеней тяжести), носовое кровотечение (всех степеней тяжести), дисфония (всех степеней тяжести).

Часто: боль в области ротоглотки (всех степеней тяжести), ринорея (всех степеней тяжести).

Нечасто: одышка ≥ 3 степени тяжести, носовое кровотечение ≥ 3 степени тяжести, дисфония ≥ 3 степени тяжести, боль в области ротоглотки ≥ 3 степени тяжести.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: диарея (всех степеней тяжести и ≥ 3 степени тяжести); стоматит (всех степеней тяжести и ≥ 3 степени тяжести), абдоминальные боли (всех степеней тяжести), боли в верхнем отделе живота (всех степеней тяжести).

Часто: абдоминальные боли ≥ 3 степени тяжести, боли в верхнем отделе живота ≥ 3 степени тяжести; геморрой (всех степеней тяжести); кровотечение из прямой кишки (всех степеней тяжести); боли в прямой кишке (всех степеней тяжести); зубная боль (всех степеней тяжести).

степеней тяжести); афтозный стоматит (всех степеней тяжести); образование свищей (анального, тонкокишечно-мочепузырного, наружного тонкокишечного [тонкокишечно-кожного], толстокишечно-влагалищного, межкишечного) (всех степеней тяжести).

Нечасто: образование желудочно-кишечных свищей ≥ 3 степени тяжести, перфорации стенок ЖКТ всех степеней тяжести и ≥ 3 степени тяжести, включая с летальным исходом; кровотечение из прямой кишки ≥ 3 степени тяжести; афтозный стоматит ≥ 3 степени тяжести; боли в прямой кишке ≥ 3 степени тяжести.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (всех степеней тяжести).

Часто: гиперпигментация кожи (всех степеней тяжести), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии ≥ 3 степени тяжести.

Нарушения со стороны мышечной скелетной и соединительной ткани

Частота неизвестна (пострегистрационные данные): остеонекроз челюсти. У пациентов, принимающих афлиберцепт, сообщалось о случаях развития остеонекроза челюсти, особенно у тех пациентов, которые имели определенные факторы риска развития остеонекроза челюсти, такие как применение бисфосфонатов и/или инвазивные стоматологические процедуры.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень часто: протеинурия (по объединенным клиническим и лабораторным данным) (всех степеней тяжести), увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (всех степеней тяжести).

Часто: протеинурия ≥ 3 степени тяжести.

Нечасто: нефротический синдром. Одному пациенту с протеинурией и повышением АД из 611 пациентов, получавших лечение по химиотерапевтической схеме Залтрап®/FOLFIRI, был поставлен диагноз тромботической микроангиопатии.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: астенические состояния (всех степеней тяжести); чувство усталости (всех степеней тяжести и ≥ 3 степени тяжести).

Часто: астенические состояния (≥ 3 степени тяжести).

Нечасто: нарушение заживления ран (расхождение краёв раны, несостоятельность анастомозов) (всех степеней тяжести и ≥ 3 степени тяжести).

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: повышение активности АСТ, АЛТ (всех степеней тяжести), снижение массы тела (всех степеней тяжести).

Часто: повышение активности АСТ, АЛТ ≥ 3 степени тяжести, снижение массы тела ≥ 3 степени тяжести.

Частота НР у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) частота возникновения диареи, головокружения, астении, уменьшения массы тела и дегидратации была более чем на 5 % выше, чем у пациентов более молодого возраста. Пациенты пожилого возраста должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития диареи и/или возможной дегидратации.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек легкой степени на момент начала применения препарата Залтрап® частота возникновения НР была сопоставима с таковой у пациентов без нарушения функции почек на момент начала применения препарата Залтрап®. У пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени возникновение НР не со стороны почек в целом было сопоставимо с таковым у пациентов без почечной недостаточности, за исключением > 10 %-го превышения частоты развития дегидратации (всех степеней тяжести).

Иммуногенность

Как у всех других белковых лекарственных препаратов, у афлиберцепта существует потенциальный риск иммуногенности. В целом, по результатам всех онкологических клинических исследований ни у одного из пациентов не было обнаружено высокого титра антител к афлиберцепту.

Передозировка

Информация о безопасности приема препарата Залтрап® в дозах, превышающих 7 мг/кг один раз в 2 недели или 9 мг/кг один раз в 3 недели, отсутствует. Наиболее часто встречающиеся НР, наблюдавшиеся при этих режимах дозирования, были сходны с НР, наблюдавшимися при применении препарата в терапевтических дозах.

Отсутствует специфический антидот для препарата Залтрап®. В случаях передозировки пациентам требуется поддерживающее лечение, в частности мониторинг и лечение повышения АД и протеинурии. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления и контроля за любыми НР (см. раздел «Побочное действие»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Официальных исследований по лекарственному взаимодействию с препаратом Залтрап® не проводилось.

В сравнительных исследованиях концентрации свободного и связанного афлиберцепта в комбинации с другими препаратами были сходными с концентрациями афлиберцепта при монотерапии, что указывает на то, что данные комбинации (оксалиплатин, цисплатин, фторурацил, иринотекан, доцетаксел, пеметрексед, гемцитабин, и эрлотиниб) не влияют на фармакокинетику афлиберцепта.

В свою очередь, афлиберцепт не влиял на фармакокинетику иринотекана, фторурацила, оксалиплатина, цисплатина, доцетаксела, пеметрекседа, гемцитабина, и эрлотиниба.

Особые указания

Нейтропения и нейтропенические осложнения

Перед началом лечения и перед началом каждого нового цикла лечения афлиберцептом рекомендуется проводить общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы. При первом развитии нейтропии ≥ 3 степени тяжести следует рассмотреть вопрос о терапевтическом применении Г-КСФ, кроме этого, у пациентов, которые имеют повышенный риск развития нейтропенических осложнений, рекомендуется введение Г-КСФ для профилактики нейтропии.

Кровотечения

Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением на предмет выявления признаков и симптомов желудочно-кишечных и других тяжелых кровотечений. Нельзя вводить афлиберцепт пациентам с тяжелыми кровотечениями.

Сердечная недостаточность и снижение фракции выброса левого желудочка

У пациентов, получавших лечение препаратом Залтрап[®], сообщалось о развитии сердечной недостаточности и снижении фракции выброса левого желудочка. Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением на предмет выявления признаков и симптомов сердечной недостаточности и снижения фракции выброса левого желудочка. У пациентов, у которых возникает сердечная недостаточность или снижение фракции выброса левого желудочка применение препарата Залтрап[®] должно быть прекращено.

Перфорация ЖКТ

Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет выявления признаков и симптомов перфорации стенок ЖКТ. В случае развития перфорации стенок ЖКТ лечение афлиберцептом следует прекратить.

Свищи

При применении препарата Залтрап[®] могут образовываться желудочно-кишечные свищи и свищи другой локализации (не желудочно-кишечные). При развитии свищей лечение афлиберцептом следует прекратить.

Артериальная гипертензия

Во время лечения афлиберцептом рекомендуется контролировать АД каждые две недели, включая контроль АД перед введением афлиберцепта, или чаще по клиническим показаниям во время лечения афлиберцептом. В случае повышения АД во время лечения афлиберцептом необходимо применять соответствующую антигипертензивную терапию и регулярно контролировать АД. При чрезмерном повышении АД лечение афлиберцептом следует приостановить до снижения АД до целевых значений, и в последующих циклах дозу афлиберцепта следует снизить до 2 мг/кг. В случае развития гипертонического криза или гипертонической энцефалопатии введение препарата афлиберцепт следует прекратить.

Сердечно-сосудистые заболевания

Следует соблюдать осторожность при введении препарата Залтрап® пациентам с клинически выраженной сердечно-сосудистой патологией, такой как ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. Данные клинических исследований по введению препарат Залтрап® пациентам с сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA отсутствуют.

Тромбоэмболические осложнения

В случае развития у пациента артериальных тромбоэмболических осложнений (таких как острые нарушения мозгового кровообращения, включая транзиторные цереброваскулярные ишемические атаки; стенокардия; внутрисердечный тромб; инфаркт миокарда; артериальная тромбоэмболия и ишемический колит) лечение афлиберцептом следует прекратить.

Аневризма и расслоение артерий

Применение ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может способствовать формированию аневризмы и/или расслоению артерии. Перед началом применения препарата Залтрап® следует тщательно рассмотреть риск развития данных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией или аневризмой в анамнезе.

Протеинурия

Перед каждым введением афлиберцепта следует определять величину протеинурии с помощью индикаторной тест-полоски или путем определения соотношения белок/креатинин в моче для выявления развития или увеличения протеинурии. Пациентам с соотношением белок/креатинин в моче > 1 следует провести определение количества белка в суточной моче.

При развитии нефротического синдрома или тромботической микроангиопатии лечение афлиберцептом следует прекратить.

Реакции гиперчувствительности

В случае развития тяжелой реакции гиперчувствительности (включая бронхоспазм, одышку, ангионевротический отек и анафилаксию) следует прекратить лечение и начать соответствующую терапию, направленную на купирование этих реакций.

В случае развития умеренно выраженной реакции гиперчувствительности на афлиберцепт (включая гиперемию кожных покровов, сыпь, крапивницу, зуд) следует временно приостановить лечение до разрешения реакции. В случае клинической необходимости для купирования этих реакций можно применять глюкокортикостероиды и/или антигистаминные препараты. В последующих циклах можно рассмотреть вопрос о проведении премедикации глюкокортикостероидами и/или антигистаминными препаратами. При возобновлении лечения пациентов, имевших ранее реакции гиперчувствительности, следует соблюдать осторожность, так как у некоторых пациентов наблюдалось повторное развитие реакций гиперчувствительности, несмотря на их профилактику, включающую применение глюкокортикостероидов.

Хирургические вмешательства

Применение афлиберцепта должно быть приостановлено не менее чем за 4 недели до планового хирургического вмешательства.

Не рекомендуется начинать лечение афлиберцептом ранее чем через 4 недели после крупных хирургических вмешательств и до тех пор, пока не заживет полностью операционная рана. При небольших хирургических вмешательствах, таких как установка центрального венозного катетера, биопсия, экстракция зубов, лечение афлиберцептом может быть начато/возобновлено после полного заживления операционной раны. У пациентов с нарушением заживления раны, потребовавшим медицинского вмешательства, применение афлиберцепта следует прервать.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)

В исследовании III фазы, проведенном у пациентов с МКРР, не наблюдалось развития СОЗЛ. Однако в других исследованиях у пациентов, получавших лечение афлиберцептом в монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими схемами, наблюдались случаи развития СОЗЛ.

СОЗЛ может проявляться изменением психического состояния, эпилептическими припадками, тошнотой, рвотой, головными болями и зрительными расстройствами. Диагноз СОЗЛ подтверждается исследованием головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

У пациентов с СОЗЛ применение афлиберцепта следует прекратить (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) имеется повышенный риск развития диареи, головокружения, астении, снижения массы тела и дегидратации. С целью минимизации риска такие пациенты нуждаются в тщательном медицинском наблюдении для раннего выявления и лечения признаков и симптомов диареи и дегидратации.

Общее состояние и сопутствующие заболевания

Пациенты, имеющие индекс общего состояния пациента ≥ 2 баллов (по пятибалльной [0-4 балла] оценочной шкале ECOG [Восточной объединенной группы онкологов]) или имеющие значимые сопутствующие заболевания, могут иметь более высокий риск неблагоприятного клинического исхода и нуждаются в тщательном медицинском наблюдении для раннего выявления клинического ухудшения.

Диарея и дегидратация

При применении химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI наблюдался более высокий риск развития тяжелой диареи (см. раздел «Побочное действие»).

При необходимости возможна коррекция доз препаратов, входящих в химиотерапевтическую схему FOLFIRI (см. раздел «Способ применения и дозы»), а также применение противодиарейных препаратов и восстановление потерь жидкости и электролитов.

Иммуногенность

Принимая во внимание сходство результатов исследования титра антител к афлиберцепту у пациентов, получавших плацебо, и пациентов, получавших препарат Залтрап®, можно предположить, что частота иммуногенности препарата, определяемая с помощью этих исследований, может быть завышенной.

Данные по иммуногенности сильно зависят от чувствительности и специфичности реакций. Помимо этого, на наблюдаемую частоту положительных реакций в этих исследованиях, могут оказывать влияние многие факторы, таких как обработка проб, время забора проб, одновременно применяемые лекарственные препараты и сопутствующие заболевания. По этим причинам сравнение частоты обнаружения антител к препарату Залтрап® с частотой обнаружения антител к другим препаратам может быть некорректным.

Предупреждающая информация

Препарат Залтрап® является гипертоническим раствором, состав которого несовместим с введением во внутриглазное пространство. Препарат Залтрап® нельзя вводить в стекловидное тело.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований по влиянию препарата Залтрап® на способность управлять автомобилем или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Если у пациентов появляются симптомы, влияющие на их зрение и способность к концентрации, а также замедляющие психомоторные реакции, пациентам следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и не заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл.

По 4 мл препарата во флакон из бесцветного стекла (тип I), укупоренный пробкой из бромбутиловой резины с алюминиевым обжимным колпачком со срывным кольцом и запечатывающим диском. По 1 или 3 флакона вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 8 мл препарата во флакон из бесцветного стекла (тип I), укупоренный пробкой из бромбутиловой резины с алюминиевым обжимным колпачком со срывным кольцом и запечатывающим диском. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте./

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

Производитель

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany.

Brueningstrasse 50, 65926 Frankfurt am Main, Germany.

Организация, принимающая претензии потребителей

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: (495) 721-14-00