

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 25 mg aflibercept\*.

Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 100 mg aflibercept.

Et hætteglas med 8 ml koncentrat indeholder 200 mg aflibercept.

\* Aflibercept fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi i et pattedyrs-ekspressionssystem fra kinesiske hamstres ovarier (CHO-K1).

Hjælpestof(fer) med kendt effekt:

Hver 4 ml hætteglas indeholder 0,484 mmol natrium, hvilket er 11,118 mg natrium, og 8 ml hætteglas indeholder 0,967 mmol natrium, hvilket er 22,236 mg natrium

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Koncentratet er en klar, farveløs til lysegul opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

ZALTRAP i kombination med irinotecan/5-fluoruracil/folinsyre (FOLFIRI) kemoterapi er indiceret til voksne med metastaserende kolorektalcancer (mCRC), som er resistent overfor eller er progredieret efter et oxaliplatinholdigt regime.

### 4.2 Dosering og administration

ZALTRAP bør kun administreres under supervision af en læge, som har erfaring i anvendelse af antineoplastiske lægemidler.

#### Dosering

Den anbefalede dosis ZALTRAP er 4 mg/kg legemsvægt som intravenøs infusion over 1 time efterfulgt af FOLFIRI-regime. Dette betragtes som en behandlingscyklus.

Det FOLFIRI-regime, der skal anvendes, er irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> som intravenøs infusion over 90 minutter og folinsyre (dl racemisk) 400 mg/m<sup>2</sup> som intravenøs infusion over 2 timer på samme tidspunkt på dag 1 via en Y-linje, efterfulgt af 5-fluoruracil (5-FU) 400 mg/m<sup>2</sup> som intravenøs bolus, efterfulgt af 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> som kontinuerlig intravenøs infusion over 46 timer.

Behandlingscyklussen gentages hver 2. uge.

ZALTRAP-behandlingen skal fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

#### *Dosisjustering*

ZALTRAP skal seponeres ved (se pkt. 4.4):

- Svær blødning
- Gastrointestinal (GI) perforation
- Fisteldannelse
- Hypertension, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med antihypertensiv behandling, eller ved forekomst af hypertensiv krise eller hypertensiv encefalopati
- Hjerteinsufficiens og nedsat ejektionsfraktion
- Arteriel tromboemboli (ATE)
- Grad 4 venøs tromboemboli (inklusive lungeemboli)
- Nefrotisk syndrom eller trombotisk mikroangiopati (TMA)
- Svære overfølsomhedsreaktioner (inklusive bronkospasme, dyspnø, angioødem og anafylaksi) (se pkt. 4.3 og 4.4)
- Kompromitteret sårheling, der kræver intervention
- Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) (også kaldet reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS))

ZALTRAP bør midlertidigt seponeres i mindst 4 uger forud for elektiv kirurgi (se pkt. 4.4):

<b>ZALTRAP/FOLFIRI. Udsættelse af behandling eller dosisjustering</b>	
Neutropeni eller trombocytopeni (se pkt. 4.4 og 4.8)	Administration af ZALTRAP/FOLFIRI bør udsættes, indtil neutrofil-tallet er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ eller trombocyt-tallet er $\geq 75 \times 10^9/l$ .
Febril neutropeni eller neutropenisk sepsis	Irinotecan-dosis bør reduceres med 15-20 % i efterfølgende cykler.  Ved recidiv bør 5-FU-bolus og -infusionsdoser desuden reduceres med 20 % i efterfølgende cykler.  Ved recidiv efter dosisreduktion af irinotecan og 5-FU kan reduktion af ZALTRAP-dosis til 2 mg/kg overvejes.  Anvendelse af granulocyt-koloni-stimulerende faktor (G-CSF) kan overvejes.
Lette til moderate overfølsomhedsreaktioner på ZALTRAP (inklusive ansigtsrødme, udslæt, urticaria og pruritus) (se pkt. 4.4)	Infusionen skal seponeres midlertidigt, indtil reaktionen er ophørt. Behandling med kortikosteroider og/eller antihistaminer kan benyttes, hvis det er klinisk indiceret.  Præmedicinering med kortikosteroider og/eller antihistaminer kan overvejes i de efterfølgende cykler.
Svære overfølsomhedsreaktioner (inklusive bronkospasme, dyspnø, angioødem og anafylaksi) (se pkt. 4.3 og 4.4)	ZALTRAP/FOLFIRI bør seponeres og passende medicinsk behandling administreres.
<b>ZALTRAP. Udsættelse af behandling og dosisjustering</b>	
Hypertension (se pkt. 4.4)	ZALTRAP bør seponeres midlertidigt, indtil hypertensionen er under kontrol.  I tilfælde af recidiverende signifikant eller svær hypertension, trods optimal behandling, bør ZALTRAP seponeres, indtil hypertensionen er under kontrol, og dosis reduceres til 2 mg/kg i efterfølgende cykler.
Proteinuri (se pkt. 4.4)	ZALTRAP bør seponeres ved proteinuri $\geq 2$ gram per 24 timer og genoptages ved proteinuri $< 2$ gram per 24 timer.  Ved recidiv bør behandlingen seponeres indtil proteinuri $< 2$ gram per 24 timer; derefter reduceres dosis til 2 mg/kg.
<b>FOLFIRI. Dosisjustering ved anvendelse i kombination med ZALTRAP</b>	

Svær stomatitis og palmoplantar erythrodysestesisyndrom	5-FU-bolus bør reduceres og infusionsdosis reduceres med 20 %.
Svær diarré	Irinotecan-dosis bør reduceres med 15-20 %.  Ved recidiverende svær diarré i en efterfølgende cyklus bør 5-FU-bolus og -infusionsdosis ligeledes reduceres med 20 %.  Hvis svær diarré vedvarer efter de 2 dosisreduktioner, skal FOLFIRI seponeres.  Behandling med antidiarrépræparater og rehydrering kan benyttes efter behov.

For yderligere toksicitet relateret til irinotecan, 5-FU og folinsyre henvises til de respektive produktresuméer.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

I det pivotale mCRC-studie var 28,2 % af patienterne i alderen  $\geq 65$  og  $< 75$ , og 5,4 % af patienterne var  $\geq 75$ . Dosisjustering af ZALTRAP hos ældre er ikke nødvendig.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke gennemført formelle studier med ZALTRAP hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Kliniske data tyder på, at der ikke kræves ændring af aflibercept-dosis til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data vedrørende administration af aflibercept til patienter med svært nedsat leverfunktion.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke gennemført formelle studier med ZALTRAP hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Kliniske data tyder på, at der ikke kræves ændring af startdosis til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der er meget begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion; derfor skal disse patienter behandles med forsigtighed.

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant anvendelse af ZALTRAP til den pædiatriske population til indikationen metastaserende kolorektalcancer.

### Administration

ZALTRAP skal udelukkende administreres som intravenøs infusion over 1 time. Da ZALTRAP-koncentratet er hyperosmolært (1000 mOsmol/kg), må ufortyndet ZALTRAP ikke administreres som intravenøs indsprøjtning eller bolus. ZALTRAP må ikke administreres som intravitreal injektion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hvert hætteglas med koncentrat til infusionsvæske er udelukkende til engangsbrug (enkelt dosis).

#### *Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration og om infusionsset til brug ved administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Oftalmisk/intravitreal brug på grund af ZALTRAPs hyperosmotiske egenskaber (se pkt. 4.4).

For kontraindikationer relateret til FOLFIRI-komponenter (irinotecan, 5-FU og folinsyre) henvises til de respektive produktresuméer.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Blødning

Der er rapporteret om en øget risiko for blødninger, inklusive svær og til tider dødelig blødning, hos patienter behandlet med aflibercept (se pkt. 4.8).

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på GI-blødning og andre svære blødninger. Aflibercept bør ikke administreres til patienter med svær blødning (se pkt. 4.2).

Der er rapporteret om trombocytopeni hos patienter behandlet med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet. Komplet blodtælling (CBC) inklusive trombocytter anbefales ved *baseline*, før initiering af hver cyklus med aflibercept og efter klinisk behov. Administration af ZALTRAP/FOLFIRI bør udsættes, indtil trombocytallet er  $\geq 75 \times 10^9/l$  (se pkt. 4.2).

##### Gastrointestinal perforation

GI-perforation, inklusive dødelig GI-perforation, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med aflibercept (se pkt. 4.8).

Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på GI-perforation. Aflibercept bør seponeres hos patienter, der oplever GI-perforation (se pkt. 4.2).

##### Fisteldannelse

Fisteldannelse omfattende GI og ikke-GI-lokaliteter er forekommet hos patienter behandlet med aflibercept (se pkt. 4.8).

Aflibercept bør seponeres hos patienter, der udvikler fistel (se pkt. 4.2).

##### Hypertension

Der er observeret en øget risiko for grad 3-4 hypertension (inklusive hypertension og et tilfælde af essentiel hypertension) hos patienter behandlet med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet (se pkt. 4.8).

Eksisterende hypertension skal være tilstrækkeligt under kontrol, før behandling med aflibercept initieres. Hvis hypertensionen ikke kan kontrolleres i tilstrækkelig grad, bør behandling med aflibercept ikke initieres. Under behandling med aflibercept anbefales det at monitorere blodtrykket hver anden uge, inklusive før hver administration, eller når det er klinisk indiceret. I tilfælde af hypertension ved aflibercept-behandling bør blodtrykket bringes under kontrol med egnet antihypertensiv behandling, og blodtrykket bør monitoreres regelmæssigt. I tilfælde af recidiverende signifikant eller svær hypertension, trods optimal behandling, bør aflibercept seponeres, indtil hypertensionen er under kontrol, og aflibercept-dosis reduceres til 2 mg/kg i efterfølgende cykler. Aflibercept bør seponeres permanent, hvis hypertensionen ikke kan kontrolleres i tilstrækkelig grad med egnet antihypertensiv behandling eller reduktion af afliberceptdosis, eller hvis der opstår hypertensiv krise eller hypertensiv encefalopati (se pkt. 4.2).

Hypertension kan forværre underliggende kardiovaskulær sygdom. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom, såsom koronararteriesygdom eller kongestiv hjerteinsufficiens, i anamnesen. Patienter med NYHA klasse III eller IV kongestiv hjerteinsufficiens bør ikke behandles med ZALTRAP.

##### Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med ZALTRAP bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

##### Hjerteinsufficiens og nedsat ejektionsfraktion

Hjerteinsufficiens og nedsat ejektionsfraktion er blevet rapporteret hos patienter behandlet med ZALTRAP. Baseline og periodiske evalueringer af venstre ventrikelfunktion bør overvejes, mens patienten modtager Zaltrap. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på hjerteinsufficiens og nedsat ejektionsfraktion. Seponer ZALTRAP hos patienter, der oplever hjerteinsufficiens og nedsat ejektionsfraktion.

### Trombotiske og emboliske hændelser

#### Arteriel tromboemboli (ATE)

Der er observeret ATE (inklusive transitorisk iskæmisk attack, cerebrovaskulær hændelse, angina pectoris, intrakardiel trombe, myokardieinfarkt, arteriel emboli og iskæmisk colitis) hos patienter behandlet med aflibercept (se pkt. 4.8).

Aflibercept bør seponeres hos patienter, der oplever en ATE (se pkt. 4.2).

#### Venøs tromboemboli (VTE)

Der er rapporteret om VTE inklusive dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (sjældent dødelig) hos patienter behandlet med aflibercept (se pkt. 4.8).

ZALTRAP bør seponeres hos patienter med livstruende (grad 4) tromboemboli (inklusive lungeemboli) (se pkt. 4.2). Patienter med grad 3 DVT bør behandles med antikoagulantia efter klinisk indikation, og aflibercept-behandlingen bør fortsættes. I tilfælde af recidiv trods passende antikoagulationsbehandling bør aflibercept seponeres. Patienter med tromboemboli af grad 3 eller derunder skal monitoreres omhyggeligt.

#### Proteinuri

Svær proteinuri, nefrotisk syndrom og trombotisk mikroangiopati (TMA) er observeret hos patienter behandlet med aflibercept (se pkt. 4.8).

Før hver aflibercept-administration bør proteinuri monitoreres ved urinsticks-analyse og/eller bestemmelse af protein-kreatinin-forholdet i urinen (UPCR) for udvikling eller forværring. Hos patienter med  $\geq 2+$  for protein på en urinstick eller UPCR  $> 1$  eller en protein/kreatinin ratio (PCR)  $> 100$  mg/mmol bør en døgnurinopsamling udføres.

Aflibercept-administration bør suspenderes ved  $\geq 2$  gram proteinuri/24 timer og påbegyndes igen, når proteinurien er  $< 2$  gram/24 timer. Ved recidiv bør behandlingen seponeres indtil  $< 2$  gram/24 timer, og derefter reduceres dosis til 2 mg/kg. Aflibercept bør seponeres hos patienter, der udvikler nefrotisk syndrom eller TMA (se pkt. 4.2).

#### Neutropeni og neutropeniske komplikationer

Der er observeret en højere forekomst af neutropeniske komplikationer (febril neutropeni og neutropenisk infektion) hos patienter behandlet med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet (se pkt. 4.8).

Komplet blodtælling (CBC) med differentialtælling anbefales ved *baseline* og før initiering af hver cyklus med aflibercept. Administration af ZALTRAP/FOLFIRI bør udsættes, indtil neutrofiltallet er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  (se pkt. 4.2). Terapeutisk anvendelse af G-CSF ved første forekomst af grad  $\geq 3$  neutropeni samt sekundær profylakse kan overvejes hos patienter med øget risiko for neutropeniske komplikationer.

#### Diarré og dehydrering

Der er observeret en højere forekomst af svær diarré hos patienter behandlet med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet (se pkt. 4.8).

Dosisjustering af FOLFIRI-regimet (se pkt. 4.2), antidiarrépræparater og rehydrering bør institueres efter behov.

#### Overfølsomhedsreaktioner

I pivotalstudiet med mCRC-patienter er der rapporteret om svære overfølsomhedsreaktioner hos patienter behandlet med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet (se pkt. 4.8).

I tilfælde af en svær overfølsomhedsreaktion (inklusive bronkospasme, dyspnø, angioødem og anafylaksi) bør aflibercept seponeres og passende medicinske foranstaltninger administreres (se pkt. 4.2).

I tilfælde af en let til moderat overfølsomhedsreaktion over for ZALTRAP (inklusive ansigtsrødme, udslæt, urticaria og pruritus) bør aflibercept seponeres midlertidigt, indtil reaktionen er forsvundet. Behandling med kortikosteroider og/eller antihistaminer kan initieres, hvis det er klinisk indiceret. Præmedicinering med kortikosteroider og/eller antihistaminer kan overvejes i de efterfølgende cykler (se pkt. 4.2). Der skal udvises forsigtighed ved genbehandling af patienter med tidligere overfølsomhedsreaktioner da der er observeret recidiverende overfølsomhedsreaktioner hos visse patienter trods profylakse, inklusive kortikosteroider.

#### Kompromitteret sårheling

Aflibercept hæmmede sårhelingen i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Der er rapporteret om mulighed for kompromitteret sårheling (sårruptur, anastomotisk lækage) med aflibercept (se pkt. 4.8).

Aflibercept bør seponeres i mindst 4 uger forud for elektiv kirurgi.

Det anbefales, at afliberceptbehandling ikke initieres i mindst 4 uger efter større indgreb, og ikke før operationssåret er fuldt ophelet. Ved mindre indgreb som anlæggelse af centralt venekateter, biopsi og tandudtrækning kan aflibercept initieres/genstartes, når operationssåret er fuldt ophelet. Aflibercept bør seponeres hos patienter med kompromitteret sårheling, som kræver intervention (se pkt. 4.2).

#### Osteonekrose af kæben (ONJ)

Tilfælde af ONJ er rapporteret hos cancerpatienter behandlet med ZALTRAP, hvoraf flere havde fået tidligere eller samtidig behandling med intravenøse bisfosfonater, for hvilke ONJ er en kendt risiko. Der skal udvises forsigtighed, når ZALTRAP og intravenøse bisfosfonater administreres samtidigt eller sekventielt.

Operative tandindgreb er også en kendt risikofaktor. En tandlægeundersøgelse og passende forebyggende tandbehandling skal overvejes før behandlingen med ZALTRAP opstartes. Operative tandindgreb skal, hvis muligt, undgås hos patienter i behandling med ZALTRAP, som tidligere har fået eller som får intravenøse bisfosfonater (se pkt. 4.8).

#### Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES blev ikke rapporteret ved det pivotale fase III-studie med mCRC-patienter. I andre studier blev PRES rapporteret hos patienter behandlet med aflibercept som monoterapi og i kombination med anden kemoterapi (se pkt. 4.8).

PRES kan præsentere sig med ændret mental status, kramper, kvalme, opkastning, hovedpine eller synsforstyrrelser. Diagnosen PRES bekræftes med MR-scanning af hjernen.

Aflibercept bør seponeres hos patienter, der udvikler PRES (se pkt. 4.2).

#### Ældre

Ældre  $\geq 65$  år havde en øget risiko for diarré, svimmelhed, asteni, vægttab og dehydrering. Nøje overvågning anbefales for hurtigt at kunne opdage og behandle tegn og symptomer på diarré og dehydrering samt for at minimere den potentielle risiko (se pkt. 4.8).

#### Nedsat nyrefunktion

Der er yderst begrænsede tilgængelige data for patienter med svær nyreinsufficiens behandlet med aflibercept. Dosisjustering af aflibercept er ikke nødvendig (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

#### Performancestatus og komorbiditet

Patienter med ECOG-performancestatus  $\geq 2$  eller med signifikant komorbiditet kan have større risiko for et dårligt klinisk resultat og bør overvåges nøje for tidlig klinisk forværring.

#### Intravitreal anvendelse uden for indikation

ZALTRAP er en hyperosmotisk opløsning, der ikke er formuleret med henblik på kompatibilitet med det intraokulære miljø. ZALTRAP må ikke administreres som intravitreal injektion (se pkt. 4.3).

#### ZALTRAP indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 22 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,1 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### **4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Populationsfarmakokinetisk analyse og sammenligning mellem studier viste ingen farmakokinetisk lægemiddelinteraktion mellem aflibercept og FOLFIRI-regimet.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder/prævention hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal tilrådes at undgå at blive gravide, mens de får ZALTRAP, og skal informeres om de potentielle risici for fosteret. Kvinder i den fertile alder i behandling med ZALTRAP skal benytte effektiv prævention under behandling og i 3 måneder efter den sidste behandling.

#### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af aflibercept til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Da angiogenese er kritisk for den føtale udvikling, kan hæmningen af angiogenesen efter administration af ZALTRAP medføre uønskede virkninger på graviditeten. ZALTRAP bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko. Hvis patienten bliver gravid, mens hun får ZALTRAP, bør hun informeres om den mulige risiko for fosteret.

#### Amning

Der er ikke gennemført studier til vurdering af virkningen af ZALTRAP på produktionen af mælk, dets tilstedeværelse i mælk eller dets indvirkning på det diende barn.

Det vides ikke, om aflibercept udskilles i human mælk. En risiko for det diende barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med ZALTRAP seponeres/undlades, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

#### Fertilitet

Baseret på studier hos aber er det sandsynligt, at mænds og kvinders fertilitet påvirkes af behandling med aflibercept (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

ZALTRAP har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Hvis patienterne oplever symptomer, der påvirker deres syn, koncentration eller reaktionsevne, bør de tilrådes ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**



### Resumé af bivirkningsprofilen

ZALTRAPs bivirkningsprofil i kombination med FOLFIRI blev vurderet i et fase III-studie med 1.216 patienter, der tidligere var behandlet for metastaserende kolorektalcancer. 611 patienter blev behandlet med ZALTRAP 4 mg/kg hver anden uge (en cyklus), og 605 patienter blev behandlet med placebo/FOLFIRI. Patienterne fik i gennemsnit 9 cykler med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet.

De hyppigst rapporterede bivirkninger (alle grader,  $\geq 20$  % forekomst) med mindst 2 % højere forekomst for ZALTRAP/FOLFIRI-regimet end for placebo/FOLFIRI-regimet var, med faldende frekvens: leukopeni, diarré, neutropeni, proteinuri, forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), stomatitis, træthed, trombocytopeni, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), hypertension, vægttab, nedsat appetit, epistaxis, abdominalsmerter, dysfoni, forhøjet serumkreatinin og hovedpine (se Tabel 1).

De hyppigst rapporterede grad 3-4 reaktioner ( $\geq 5$  % forekomst) med mindst 2 % højere forekomst for ZALTRAP/FOLFIRI-regimet end for placebo/FOLFIRI-regimet var, med faldende frekvens: neutropeni, diarré, hypertension, leukopeni, stomatitis, træthed, proteinuri og asteni (se Tabel 1).

De bivirkninger, som hyppigst medførte permanent seponering hos  $\geq 1$  % af patienterne behandlet med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet, var vaskulære hændelser (3,8 %) inklusive hypertension (2,3 %), infektioner (3,4 %), asteni/træthed (1,6 %, 2,1 %), diarré (2,3 %), dehydrering (1 %), stomatitis (1,1 %), neutropeni (1,1 %), proteinuri (1,5 %) og lungeemboli (1,1 %).

### Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger og unormale laboratorieværdier rapporteret hos patienter behandlet med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet sammenlignet med patienter behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet er angivet i Tabel 1 i henhold til MedDRA systemorganklasse og frekvenskategorier. Bivirkninger i Tabel 1 er defineret som enten en klinisk bivirkning eller laboratorieabnormitet med  $\geq 2$  % højere incidens (alle grader) i aflibercept-armen i forhold til placeboarmen i mCRC-studiet, inklusive dem, der ikke nåede denne grænse, men stemte overens med anti-VEGF-klassen og blev observeret i et studie med aflibercept. Inden for hver frekvensgruppering i en bestemt systemorganklasse er bivirkningerne præsenteret i rækkefølge efter aftagende alvorlighed. Bivirkningernes sværhedsgrad er graderet efter NCI CTC version 3.0 (grad  $\geq 3 = G \geq 3$ ). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne listet efter faldende alvorlighed. Frekvenser er baseret på alle grader og defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 - Bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet i mCRC-studiet

Systemorganklasse Frekvenskategori	Bivirkning	
	Alle grader	Grad $\geq 3$
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>		
Meget almindelig	Infektion (1)	Infektion (1)
Almindelig	Neutropenisk infektion/sepsis (1) Urinvejsinfektion Nasofaryngitis	Neutropenisk infektion/sepsis (1)
Ikke almindelig		Urinvejsinfektion
<b>Blod og lymfesystem</b>		
Meget almindelig	Leukopeni (2) Neutropeni (1),(2) Trombocytopeni (2)	Leukopeni (2) Neutropeni (2)
Almindelig	Febril neutropeni	Febril neutropeni Trombocytopeni (2)
<b>Immunsystemet</b>		
Almindelig	Overfølsomhed (1)	

Systemorganklasse Frekvenskategori	Bivirkning	
	Alle grader	Grad $\geq 3$
Ikke almindelig		Overfølsomhed (1)
<b>Metabolisme og ernæring</b>		
Meget almindelig	Nedsat appetit Vægttab	
Almindelig	Dehydrering (1)	Dehydrering (1) Nedsat appetit Vægttab
<b>Hjerte</b>		
Ikke almindelig	Hjerteinsufficiens	
Sjælden	Nedsat ejektionsfraktion	
<b>Nervesystemet</b>		
Meget almindelig	Hovedpine	
Almindelig		Hovedpine
Ikke almindelig	PRES (1),(4)	PRES (1),(4)
<b>Vaskulære sygdomme</b>		
Meget almindelig	Hypertension (1) Blødning (1)	Hypertension
Almindelig	Arteriel tromboemboli (1) Venøs tromboemboli (1)	Arteriel tromboemboli (1) Venøs tromboemboli (1) Blødning (1)
Ikke kendt	Aneurismer og arterielle dissektioner	
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		
Meget almindelig	Dyspnø Epistaxis Dysfoni	
Almindelig	Orofanryngeale smerter Rinorré	
Ikke almindelig		Dyspnø Epistaxis Dysfoni Orofanryngeale smerter
<b>Mave-tarm-kanalen</b>		
Meget almindelig	Diarré (1) Stomatitis Abdominalsmerter Øvre mavesmerter	Diarré (1) Stomatitis
Almindelig	Rektal blødning Fistel (1) Aftøs stomatitis Hæmorrhoider Proktalgi Tandpine	Abdominalsmerter Øvre mavesmerter
Ikke almindelig	GI-perforation (1)	GI-perforation (1) Rektal blødning Fistel (1) Aftøs stomatitis Proktalgi
<b>Lever og galdeveje</b>		
Meget almindelig	Forhøjet ASAT (2) Forhøjet ALAT (2)	
Almindelig		Forhøjet ASAT (2) Forhøjet ALAT (2)
<b>Hud og subkutane væv</b>		

Systemorganklasse Frekvenskategori	Bivirkning	
	Alle grader	Grad $\geq 3$
Meget almindelig	Palmoplantar erythrodysestesisyndrom	
Almindelig	Hyperpigmentering af huden	Palmoplantar erythrodysestesisyndrom
Ikke almindelig	Kompromitteret sårheling (1)	Kompromitteret sårheling (1)
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>		
Ikke almindelig	Osteonekrose af kæben (ONJ)	
<b>Nyrer og urinveje</b>		
Meget almindelig	Proteinuri (1),(3) Forhøjet serum-kreatinin	
Almindelig		Proteinuri (1),(3)
Ikke almindelig	Nefrotisk syndrom (1) Trombotisk mikroangiopati (1)	Nefrotisk syndrom (1) Trombotisk mikroangiopati (1)
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		
Meget almindelig	Asteni	Asteni
Bemærk: Bivirkninger er rapporteret ved hjælp af MedDRA version MEDDRA13.1 og graderet ved hjælp af NCI CTC version 3.0 (1) Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" i dette afsnit (2) Baseret på laboratorieværdier (procentdele udledt på patienter med laboratorievurderinger) (3) S sammensat af kliniske data og laboratoriedata (4) Ikke rapporteret i mCRC-studiet; imidlertid blev PRES rapporteret hos patienter behandlet med aflibercept som monoterapi og i kombination med kemoterapi, som ikke var FOLFIRI, i andre studier.		

I det pivotale mCRC-studie forekom anæmi, kvalme, opkastning, obstipation, alopeci, forhøjet basisk fosfatase og hyperbilirubinæmi hos  $\geq 20$  % af patienterne. Disse var sammenlignelige i de 2 grupper, og forskellen mellem grupperne oversteg ikke  $\geq 2$  %.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Blødning*

Patienter, som behandles med ZALTRAP, har en øget risiko for blødninger, inklusive alvorlige og undertiden dødelige blødningshændelser. I det pivotale studie med mCRC-patienter blev der indberettet blødningsepisoder (alle grader) hos 37,8 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 19,0 % i placeboarmen. Den hyppigst indberettede form for blødning var mindre (grad 1-2) epistaxis, der forekom hos 27,7 % af patienterne i ZALTRAP-armen. Grad 3-4 blødning inklusive GI-blødning, hæmaturi og postoperativ blødning blev indberettet hos 2,9 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 1,7 % i placeboarmen. I andre studier er der forekommet svær intrakraniell blødning og pulmonal blødning/hæmoptyse inklusive dødelige hændelser hos patienter, der fik ZALTRAP (se pkt. 4.4).

##### *Gastrointestinal perforation*

GI-perforation inklusive dødelig GI-perforation er blevet indberettet hos patienter, som blev behandlet med ZALTRAP. I det pivotale studie med mCRC-patienter blev der indberettet GI-perforation (alle grader) hos 3 ud af 611 patienter i ZALTRAP-armen og hos 3 ud af 605 patienter i placeboarmen. Grad 3-4 GI-perforation forekom hos alle 3 patienter (0,5 %) i ZALTRAP-armen, og hos 2 patienter (0,3 %) i placeboarmen. På tværs af de tre placebokontrollerede, kliniske fase III-studier (populationer med kolorektal-, pankreas- og lungecancer) var forekomsten af GI-perforation (alle grader) 0,8 % for patienter behandlet med ZALTRAP og 0,3 % for placebobehandlede patienter. Grad 3-4 GI-perforation forekom hos 0,8 % af de patienter, som blev behandlet med ZALTRAP, og hos 0,2 % af de patienter, som blev behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

##### *Fisteldannelse*

Fisteldannelse, både fra GI-kanalen og udenfor GI-kanalen, er forekommet hos patienter, som blev behandlet med ZALTRAP. I det pivotale studie med mCRC-patienter blev der indberettet fistler (anale, enterovesikale, enterokutane, kolovaginale, intestinale) hos 9 ud af 611 patienter (1,5 %) i ZALTRAP-armen og hos 3 ud af 605 patienter (0,5 %) i placeboarmen. Grad 3 GI-fisteldannelse forekom hos 2 patienter, som blev behandlet med ZALTRAP (0,3 %), og hos en patient, som blev

behandlet med placebo (0,2 %). På tværs af de tre placebokontrollerede, kliniske fase III-studier (populationer med kolorektal-, pankreas- og lungecancer) var forekomsten af fisteldannelse (alle grader) 1,1 % for patienter behandlet med ZALTRAP og 0,2 % for placebobehandlede patienter. Grad 3-4 fistler forekom hos 0,2 % af de patienter, som blev behandlet med ZALTRAP, og 0,1 % af de patienter, som blev behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

#### *Hypertension*

I det pivotale studie med mCRC-patienter er der rapporteret om hypertension (alle grader) hos 41,2 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 10,7 % i placeboarmen. Der er observeret en øget risiko for grad 3-4 hypertension (inklusive hypertension og et tilfælde af essentiel hypertension) hos patienter i ZALTRAP-armen. Grad 3 hypertension (der krævede justering af eksisterende antihypertensiv behandling eller behandling med mere end et lægemiddel) blev indberettet hos 1,5 % af patienterne i placeboarmen og hos 19,1 % i ZALTRAP-armen. Grad 4 hypertension (hypertensiv krise) blev indberettet hos 1 patient (0,2 %) i ZALTRAP-armen. Blandt patienterne i ZALTRAP-armen som udviklede grad 3-4-hypertension, fik 54 % symptomer i løbet af de første to cykler af behandlingen (se pkt. 4.4).

#### *Trombotiske og emboliske hændelser*

##### Arteriel tromboemboli

I det pivotale studie med mCRC-patienter blev ATE (inklusive transitorisk iskæmisk attack, cerebrovaskulær hændelse, angina pectoris, intrakardiel trombe, myokardieinfarkt, arteriel emboli og iskæmisk colitis) indberettet hos 2,6 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 1,5 % i placeboarmen. Hændelser af grad 3-4 forekom hos 11 patienter (1,8 %) i ZALTRAP-armen og hos 3 patienter (0,5 %) i placeboarmen. På tværs af de tre placebokontrollerede, kliniske fase III-studier (populationer med kolorektal-, pankreas- og lungecancer) var forekomsten af ATE (alle grader) 2,3 % for patienter behandlet med ZALTRAP, og 1,7 % for patienter behandlet med placebo. Grad 3-4 ATE forekom hos 1,7 % af de patienter, som blev behandlet med ZALTRAP, og hos 1,0 % af de placebobehandlede patienter (se pkt. 4.4).

##### Venøs tromboemboli

VTE omfatter dyb venetrombose og lungeemboli. I det pivotale studie med mCRC-patienter blev der rapporteret alle grader af VTE hos 9,3 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 7,3 % i placeboarmen. VTE i grad 3-4 forekom hos 7,9 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 6,3 % i placeboarmen. Lungeemboli forekom hos 4,6 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 3,5 % i placeboarmen. På tværs af de tre placebokontrollerede, kliniske fase III studier (populationer med kolorektal-, pankreas- og lungecancer) var forekomsten af VTE (alle grader) 7,1 % for patienter behandlet med ZALTRAP, og 7,1 % for patienter behandlet med placebo.

#### *Proteinuri*

I det pivotale studie med mCRC-patienter blev der indberettet proteinuri (sammensat af kliniske data og laboratedata) hos 62,2 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 40,7 % i placeboarmen. Proteinuri i grad 3-4 forekom hos 7,9 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 1,2 % i placeboarmen. Nefrotisk syndrom forekom hos 2 patienter (0,5 %) i ZALTRAP-armen og hos ingen patienter i placeboarmen. En patient behandlet med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet, som henvendte sig med proteinuri og hypertension, fik diagnosticeret trombotisk mikroangiopati (TMA). På tværs af de tre placebokontrollerede, kliniske fase III-studier (populationer med kolorektal-, pankreas- og lungecancer) var forekomsten af nefrotisk syndrom 0,5 % for patienter behandlet med ZALTRAP og 0,1 % for patienter behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

#### *Neutropeni og neutropeniske komplikationer*

I det pivotale studie med mCRC-patienter blev der indberettet neutropeni (alle grader) hos 67,8 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 56,3 % i placeboarmen. Neutropeni i grad 3-4 forekom hos 36,7 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 29,5 % i placeboarmen. Den hyppigste grad 3-4 neutropeniske komplikation var forekomst af febril neutropeni hos 4,3 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 1,7 % i placeboarmen. Grad 3-4 neutropenisk infektion/sepsis forekom hos 1,5 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 1,2 % i placeboarmen (se pkt. 4.4).

### *Infektioner*

Infektioner forekom med større hyppighed hos patienterne i ZALTRAP-armen (46,2 %, alle grader; 12,3 %, grad 3-4), end hos patienterne i placeboarmen (32,7 %, alle grader; 6,9 %, grad 3-4), inklusive urinvejsinfektion, nasofaryngitis, infektion i de øvre luftveje, pneumoni, infektion af katederanlæggelsesstedet og tandinfektion.

### *Diarré og dehydrering*

I det pivotale studie med mCRC-patienter er der observeret diarré (alle grader) hos 69,2 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 56,5 % i placeboarmen. Dehydrering (alle grader) er observeret hos 9,0 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 3,0 % i placeboarmen. Diarré i grad 3-4 blev indberettet hos 19,3 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 7,8 % i placeboarmen. Dehydrering i grad 3-4 blev indberettet hos 4,3 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 1,3 % i placeboarmen (se pkt. 4.4).

### *Overfølsomhedsreaktioner*

I det pivotale studie med mCRC-patienter er der rapporteret om svære overfølsomhedsreaktioner hos 0,3 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos 0,5 % i placeboarmen (se pkt. 4.4).

### *Kompromitteret sårheling*

Behandling med ZALTRAP er forbundet med risiko for kompromitteret sårheling (sårruptur, anastomotisk lækage). I det pivotale studie med mCRC-patienter blev kompromitteret sårheling indberettet hos 3 af patienterne (0,5 %) i ZALTRAP-armen og hos 5 af patienterne (0,8 %) i placeboarmen. Kompromitteret sårheling i grad 3 blev indberettet hos 2 af patienterne (0,3 %) i ZALTRAP-armen og hos ingen af patienterne i placeboarmen. På tværs af de tre placebokontrollerede, kliniske fase III-studier (populationer med kolorektal-, pankreas- og lungecancer) var forekomsten af kompromitteret sårheling (alle grader) 0,5 % for patienter behandlet med ZALTRAP og 0,4 % for placebobehandlede patienter. Grad 3-4 kompromitteret sårheling forekom hos 0,2 % af patienterne i ZALTRAP-armen og hos ingen af patienterne i placeboarmen (se pkt. 4.4).

### *Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)*

PRES blev ikke rapporteret i det pivotale fase III-studie med mCRC-patienter. I andre studier blev PRES rapporteret hos patienter behandlet med ZALTRAP (0,5 %) som monoterapi og i kombination med anden kemoterapi (se pkt. 4.4).

### *Yderligere bivirkninger og laboratorieanomalier rapporteret med en $\geq 5$ % forskel (alle grader) hos patienter behandlet med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet versus placebo/FOLFIRI-regimet*

Følgende bivirkninger og unormale laboratorie-værdier blev rapporteret med  $\geq 5$  % forskel (alle grader) hos patienterne i ZALTRAP-armen versus placeboarmen (sorteret efter faldende frekvens): leukopeni (78,3 % versus 72,4 % alle grader; 15,6 % versus 12,2 % grad 3-4), forhøjet ASAT (57,5 % versus 50,2 % alle grader; 3,1 % versus 1,7 % grad 3-4), stomatitis (50,1 % versus 32,9 % alle grader; 12,8 % versus 4,6 % grad 3-4), træthed (47,8 % versus 39,0 % alle grader; 12,6 % versus 7,8 % grad 3-4), trombocytopeni (47,4 % versus 33,8 % alle grader; 3,3 % versus 1,7 % grad 3-4), forhøjet ALAT (47,3 % versus 37,1 % alle grader; 2,7 % versus 2,2 % grad 3-4), nedsat appetit (31,9 % versus 23,8 % alle grader; 3,4 % versus 1,8 % grad 3-4), vægttab (31,9 % versus 14,4 % alle grader; 2,6 % versus 0,8 % grad 3-4), dysfoni (25,4 % versus 3,3 % alle grader; 0,5 % versus 0 grad 3-4), hovedpine (22,3 % versus 8,8 % alle grader; 1,6 % versus 0,3 % grad 3-4), asteni (18,3 % versus 13,2 % alle grader; 5,1 % versus 3,0 % grad 3-4), palmoplantar erythrodysesthesisyndrom (11,0 % versus 4,3 % alle grader; 2,8 % versus 0,5 % grad 3-4), hyperpigmentering af huden (8,2 % versus 2,8 % alle grader; 0 versus 0 grad 3-4).

### Pædiatrisk population

Sikkerheden hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt.

### Andre særlige populationer

#### *Ældre*

Ud af de 611 patienter, som blev behandlet med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet i det pivotale studie med mCRC-patienter, var 172 (28,2 %) i alderen  $\geq 65$  og  $< 75$ , og 33 (5,4 %) var  $\geq 75$ . Ældre ( $\geq 65$  år)

kan være mere tilbøjelige til at opleve bivirkninger. Forekomsten af diarré, svimmelhed, asteni, vægttab og dehydrering var øget med  $\geq 5$  % hos ældre sammenlignet med yngre patienter. Ældre bør monitoreres nøje for udvikling af diarré og potentiel dehydrering (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat nyrefunktion*

I tre placebo-kontrollerede kliniske fase III studier (N=352) var bivirkningerne hos ZALTRAP-behandlede patienter med let nedsat nyrefunktion ved *baseline* (N=352) sammenlignelige med bivirkningerne hos patienter uden nedsat nyrefunktion (N=642). Et begrænset antal patienter med moderat/svært nedsat nyrefunktion ved *baseline* (N=49) blev behandlet med ZALTRAP. Hos disse patienter var ikke-renale bivirkninger generelt sammenlignelige hos patienter med nedsat nyrefunktion og patienter uden nedsat nyrefunktion bortset fra, at der blev set en  $>10$  % højere forekomst af dehydrering (alle grader) (se pkt. 4.4).

#### Immunogenicitet

Som ved alle terapeutiske proteiner er der en mulighed for immunogenicitet ved ZALTRAP.

På tværs af alle kliniske onkologistudier blev der observeret samme hyppighed af lavtiter anti-lægemiddel-antistof (ADA) respons (*post baseline*) i ADA-analysen hos patienter behandlet med placebo og ZALTRAP (henholdsvis 3,3 % og 3,8 %). Højtiter antistofrespons på aflibercept blev ikke detekteret hos nogen patienter. Sytten (17) patienter behandlet med ZALTRAP (1,6 %) og to (2) placebo-behandlede patienter (0,2 %) havde også positiv analyse for neutraliserende antistof. I det pivotale studie med mCRC-patienter blev der i højere grad observeret positiv respons i ADA-analysen hos patienter i placeboarmen [18/526 (3,4 %)] end i ZALTRAP-armen [8/521 (1,5 %)]. I det pivotale mCRC-studie var positive resultater i analysen af neutraliserende antistoffer også hyppigere hos patienterne i placeboarmen [2/526 (0,38 %)] end i ZALTRAP-armen [1/521 (0,19 %)]. Der blev ikke observeret en påvirkning af den farmakokinetiske profil af aflibercept hos patienter, der havde positive immunogenicitetsanalyser.

Da ADA-analyseresultaterne hos patienter behandlet med placebo eller ZALTRAP er sammenlignelige, er det sandsynligt, at den faktiske forekomst af immunogenicitet ved ZALTRAP baseret på disse analyser er overvurderet.

Immunogenicitetsdata er stærkt afhængige af analysens sensitivitet og specificitet. Desuden kan den observerede forekomst af antistofpositivitet i en analyse være påvirket af flere faktorer, inklusive prøvehåndtering, tidspunktet for prøveudtagningen, samtidig medicinering og bagvedliggende sygdomme. Af disse grunde kan sammenligning af forekomsten af antistoffer over for ZALTRAP med forekomsten af antistoffer over for andre produkter være misvisende.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der foreligger ikke nogen oplysninger om sikkerheden af aflibercept givet i doser over 7 mg/kg hver 2. uge eller 9 mg/kg hver 3. uge. De hyppigst observerede bivirkninger ved disse doser svarede til det, der blev observeret ved den terapeutiske dosis.

Der findes ingen specifik antidot mod ZALTRAP-overdosering. Tilfælde af overdosering skal behandles ved passende understøttende foranstaltninger, specielt med hensyn til monitorering og behandling af hypertension og proteinuri. Patienten skal holdes under tæt overvågning for at monitorere eventuelle bivirkninger (se pkt. 4.8).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

## 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer ATC-kode: L01XX44

### Virkningsmekanisme

Vaskulær endotelial vækstfaktor A og B (VEGF-A, VEGF-B) og placentale vækstfaktor (PlGF) er medlemmer af VEGF-familien af angiogene faktorer, der kan virke som potente mitogene, kemotaktiske og vaskulære permeabilitetsfaktorer for endoteliale celler. VEGF-A virker via to receptortyrosinkinaser, VEGFR-1 og VEGFR-2, som er til stede på overfladen af endotelceller. PlGF og VEGF-B binder sig kun til VEGFR-1, som også er til stede på overfladen af leukocytter. Overdreven aktivering af disse receptorer af VEGF-A kan resultere i patologisk neovaskularisering og overdreven vaskulær permeabilitet. PlGF er også forbundet med patologisk neovaskularisering og rekruttering af inflammatoriske celler til tumorer.

Aflibercept, også kaldet VEGF TRAP i den videnskabelige litteratur, er et rekombinant fusionsprotein bestående af de VEGF-bindende dele fra de ekstracellulære områder af humane VEGF-receptorer 1 og 2 bundet til Fc-delen af det humane IgG1. Aflibercept fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi i et kinesisk hamsterovarie (CHO) K-1 pattedyrs-ekspressionssystem. Aflibercept er et dimert glycoprotein med en proteinmolekylvægt på 97 kilodalton (kDa) og indeholder glycosylering, der udgør ekstra 15 % af den totale molekylære masse, hvilket giver en samlet molekylvægt på 115 kDa.

Aflibercept virker som en opløselig lokke-receptor, der bindes til VEGF-A, med højere affinitet end dets naturlige receptorer, samt de relaterede ligander PlGF og VEGF-B. Ved at fungere som en ligandfælde hindrer aflibercept binding af endogene ligander til deres sammenhørende receptorer og blokerer derved receptormedieret signalering.

Aflibercept blokerer aktiveringen af VEGF-receptorer og proliferationen af endotelialceller og hæmmer derved væksten af nye kar, der forsyner tumorer med oxygen og næringsstoffer.

Aflibercept bindes til humant VEGF-A (ligevægtsdissociationskonstant  $K_D$  på 0,5 pM for VEGF-A<sub>165</sub> og 0,36 pM for VEGF-A<sub>121</sub>), til humant PlGF ( $K_D$  på 39 pM for PlGF-2), og til humant VEGF-B ( $K_D$  på 1,92 pM) og danner et stabilt, inert kompleks, der ikke har nogen detekterbar biologisk aktivitet.

### Farmakodynamisk virkning

Administration af aflibercept til mus, der var bærere af xenotransplantat- eller allotransplantat-tumorer, hæmmede væksten af forskellige cancertyper.

### Klinisk virkning og sikkerhed

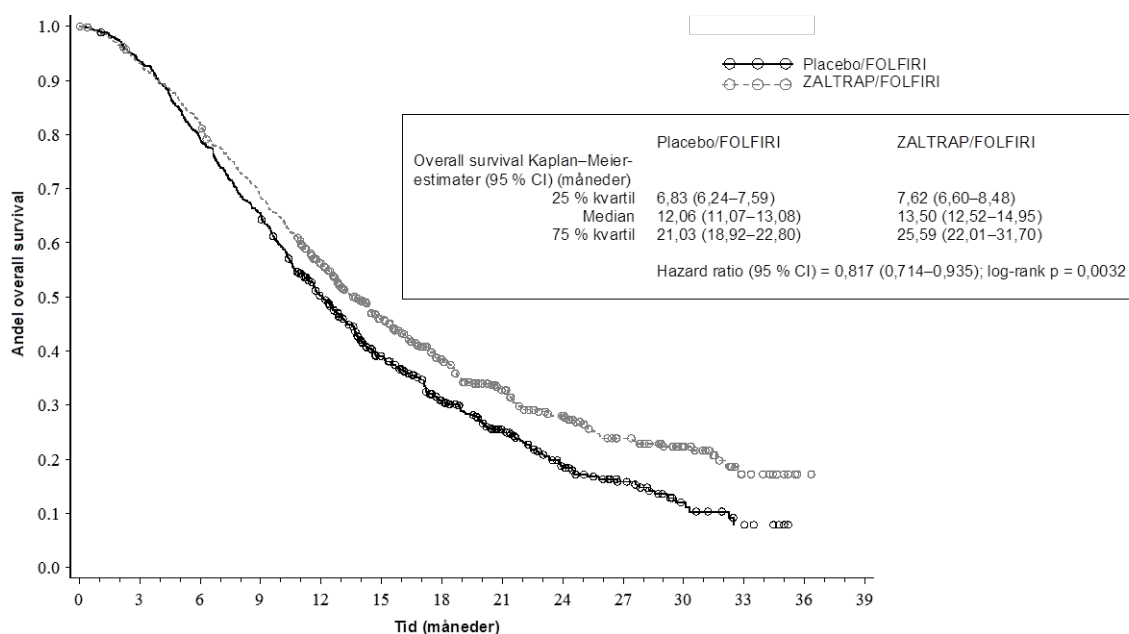
ZALTRAPS virkning og sikkerhed blev evalueret i et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret studie hos patienter med metastaserende kolorektalcancer, som tidligere var blevet behandlet med en oxaliplatin-baseret behandling med eller uden forudgående bevacizumab. Ialt 1226 patienter blev randomiseret (1:1) til at få enten ZALTRAP (N=612; 4 mg/kg som 1 times intravenøs infusion på dag 1) eller placebo (N=614), i kombination med 5-fluouracil plus irinotecan [FOLFIRI: irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> intravenøs infusion over 90 minutter og folinsyre (dl racemisk) 400 mg/m<sup>2</sup> intravenøs infusion over 2 timer på samme tidspunkt på dag 1 via en Y-linje efterfulgt af 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> intravenøs bolus, efterfulgt af 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> kontinuerlig intravenøs infusion over 46 timer]. Behandlingen i begge arme blev gentaget hver 2. uge. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det primære effekt-endemål var samlet overlevelse. Behandlingstildelingen blev stratificeret efter ECOG-performancestatus (0 *versus* 1 *versus* 2) og efter tidligere behandling med bevacizumab (ja eller nej).

Demografien var velafbalanceret mellem behandlingsarmene (alder, race, ECOG performancestatus og tidligere bevacizumab-status). Af de 1226 patienter, der blev randomiseret i studiet, var gennemsnitsalderen 61 år, 58,6 % var mænd, 97,8 % havde en *baseline* ECOG performancestatus (PS) på 0 eller 1, og 2,2 % havde en *baseline* ECOG performancestatus (PS) på 2. Blandt de 1226 randomiserede patienter fik henholdsvis 89,4 % og 90,2 % af de patienter, der behandlede med

placebo/FOLFIRI og ZALTRAP/FOLFIRI-regimet, forudgående oxaliplatin-baseret kombinationskemoterapi i det metastaserende/avancerede miljø. Cirka 10 % af patienterne (henholdsvis 10,4 % patienter behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet og 9,8 % patienter behandlet med ZALTRAP/FOLFIRI-regimet) modtog forudgående oxaliplatin-baseret adjuverende kemoterapi og progredierede ved eller inden for 6 måneder fra gennemførelse af den adjuverende kemoterapi. Oxaliplatin-baserede regimer blev administreret i kombination med bevacizumab hos 373 patienter (30,4 %).

Samlede effektresultater for ZALTRAP/FOLFIRI-regimet *versus* placebo/FOLFIRI-regimet er opsummeret i Figur 1 og Tabel 2.

Figur 1 – Samlet overlevelse (måneder) – Kaplan-Meier kurver efter behandlingsgruppe – ITT-population



Antal i risiko		Tid (måneder)				
		0	3	6	9	12
Placebo	614	485	286	131	51	14
ZALTRAP	612	498	311	148	75	33
Andel overall survival (%)						
Placebo		79,1	50,3	30,9	18,7	12,0
ZALTRAP		81,9	56,1	38,5	28,0	22,3

Tabel 2 - Hoved-effektendepunkter<sup>a</sup> – ITT-population

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
<b>Samlet overlevelse</b>		
Antal dødsfald, n (%)	460 (74,9 %)	403 (65,8 %)
Gennemsnit samlet overlevelse (95 % CI) (måneder)	12,06 (11,07 til 13,08)	13,50 (12,52 til 14,95)
Stratificeret <i>hazard-ratio</i> (95 % CI)	0,817 (0,714 til 0,935)	
Stratificeret Log-Rank test p-værdi	0,0032	
<b>Progressionsfri overlevelse (PFS)<sup>b</sup></b>		
Antal hændelser, n (%)	454 (73,9 %)	393 (64,2 %)
Gennemsnit PFS (95 % CI) (måneder)	4,67 (4,21 til 5,36)	6,90 (6,51 til 7,20)
Stratificeret <i>hazard-ratio</i> (95 % CI)	0,758 (0,661 til 0,869)	
Stratificeret Log-Rank test p-værdi	0,00007	
<b>Samlet respons-rate (CR+PR) (95 % CI) (%)<sup>c</sup></b>		
	11,1 (8,5 til 13,8)	19,8 (16,4 til 23,2)
Stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test p-værdi	0,0001	



<sup>a</sup> Stratificeret på ECOG performance status (0 versus 1 versus 2) og tidligere bevacizumab (ja versus nej).

<sup>b</sup> PFS (baseret på tumorvurdering ved IRC): Signifikanstærskel er sat til 0,0001

<sup>c</sup> Samlet objektiv respons-rate ved IRC

Der blev udført analyser for samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) ved stratifikationsfaktorer. En numerisk lavere behandlingseffekt på OS for ZALTRAP/FOLFIRI-regimet blev rapporteret for patienter med forudgående eksponering for bevacizumab sammenlignet med patienter uden forudgående eksponering for bevacizumab, uden tegn på heterogenitet i behandlingseffekt (ikke-signifikant interaktionstest). Resultater efter forudgående bevacizumab eksponering er opsummeret i tabel 3.

Tabel 3 - OS og PFS ved forudgående bevacizumab eksponering<sup>a</sup> – ITT population

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
<b>Samlet overlevelse</b>		
Patienter med forudgående bevacizumab (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Median OS (95 % CI) (måneder)	11,7 (9,96 til 13,77)	12,5 (10,78 til 15,47)
<i>Hazard-ratio</i> (95 % CI)	0,862 (0,676 til 1,100)	
Patienter uden forudgående bevacizumab (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Median OS (95 % CI) (måneder)	12,4 (11,17 til 13,54)	13,9 (12,72 til 15,64)
<i>Hazard-ratio</i> (95 % CI)	0,788 (0,671 til 0,925)	
<b>Progressionsfri overlevelse</b>		
Patienter med forudgående bevacizumab (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Median PFS (95 % CI) (måneder)	3,9 (3,02 til 4,30)	6,7 (5,75 til 8,21)
<i>Hazard-ratio</i> (95 % CI)	0,661 (0,512 til 0,852)	
Patienter uden forudgående bevacizumab (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Median PFS (95 % CI) (måneder)	5,4 (4,53 til 5,68)	6,9 (6,37 til 7,20)
<i>Hazard-ratio</i> (95 % CI)	0,797 (0,679 til 0,936)	

<sup>a</sup> Som bestemt ved IVRS

Analyse for OS og PFS blev også udført ved ECOG PS. *Hazard-ratio* (95 % CI) for samlet overlevelse var 0,77 (0,64 til 0,93) for ECOG performance status 0 og 0,87 (0,71 til 1,06) for ECOG performance status 1. *Hazard-ratio* for progressionsfri overlevelse var 0,76 (0,63 til 0,91) for ECOG performance status 0 og 0,75 (0,61 til 0,92) for ECOG performance status 1.

Post hoc analyser for patienter med eller uden forudgående behandling med bevacizumab, eksklusive patienter, som progredierede under eller indenfor 6 måneder efter adjuverende behandling, er opsummeret i tabel 4.

Table 4 – Post-hoc analyser eksklusive adjuverende patienter<sup>a,b</sup>

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
<b>Patienter med forudgående bevacizumab behandling</b>		
eksklusive patienter med kun adjuverende (n (%))	179 (32,5 %)	177 (32,1 %)
Median samlet overlevelse (95 % CI) (måneder)	11,7 (9,66 til 13,27)	13,8 (11,01 til 15,87)
<i>Hazard-ratio</i> (95 % CI)	0,812 (0,634 til 1,042)	
Median PFS (95 % CI) (måneder)	3,9 (3,02 til 4,30)	6,7 (5,72 til 8,21)
<i>Hazard-ratio</i> (95 % CI)	0,645 (0,498 til 0,835)	
<b>Patienter uden forudgående bevacizumab behandling</b>		
eksklusive patienter med kun adjuverende (n (%))	371 (67,5 %)	375 (67,9 %)
Median samlet overlevelse (95 % CI) (måneder)	12,4 (11,17 til 13,54)	13,7 (12,71 til 16,03)
<i>Hazard-ratio</i> (95 % CI)	0,766 (0,645 til 0,908)	
Median PFS (95 % CI) (måneder)	5,3 (4,50 til 5,55)	6,9 (6,24 til 7,20)

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
<i>Hazard ratio (95 % CI)</i>	0,777 (0,655 til 0,921)	

<sup>a</sup> Bestemt ved IVRS

<sup>b</sup> Samlet overlevelse i ITT populationen, eksklusive patienter, som progredierede under eller indenfor 6 måneder efter adjuverende behandling, viste en HR (95 % CI) på 0,78 (0,68 til 0,90) [median OS (95 %) for placebo/FOLFIRI 11,9 måneder (10,88 til 13,01) og for ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 måneder (12,68 til 15,44)].

Andre subgruppeanalyser for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse i henhold til alder (<65; ≥65), køn, forudgående brug af bevacizumab, ECOG performance status 0 og 1, tilstedeværelse af metastaser begrænset til leveren, hypertension i anamnesen og antal involverede organer viste en behandlingseffekt til fordel for ZALTRAP/FOLFIRI-regimet i forhold til placebo/FOLFIRI-regimet.

I subgruppeanalyse af samlet overlevelse hos patienter <65 år og ≥65 år der fik ZALTRAP/FOLFIRI-regimet, observeredes en fordel svarende til den for den samlede population.

Eksplorative biomarkøranalyser blev gennemført i VELOUR-studiet, herunder RAS-analyser af mutationsstatus hos 482 af 1.226 patienter (n=240 aflibercept; 242 placebo). Hos patienter med RAS-vildtypetumor var HR (95 % CI) for samlet overlevelse (OS) 0,7 (0,5-1,0) med en median OS på 16,0 måneder for patienter, som fik aflibercept, og 11,7 måneder for patienter i placebogruppen. Tilsvarende data hos patienter med RAS-muterede tumorer viste HR for OS på 0,9 (0,7-1,2) med en median på henholdsvis 12,6 og 11,2 måneder for aflibercept og placebo. Disse data er eksplorative, og testen for statistisk interaktion var ikke signifikant (mangel på bevis for heterogenitet i behandlingseffekt mellem RAS-vildtype og RAS-muterede subgrupper).

#### Pædiatrisk population

Det europæiske lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ZALTRAP i alle undergrupper af den pædiatriske population ved adenokarcinom i colon og rektum (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse)

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske egenskaber, der er beskrevet nedenfor, er i vidt omfang udledt fra en populationsfarmakokinetisk analyse med data fra 1.507 patienter med forskellige typer fremskredne maligniteter.

#### Absorption

I prækliniske tumormodeller, var biologisk aktive doser af aflibercept korreleret til dem, der er nødvendige for at producere cirkulerende koncentrationer af frit aflibercept der overstiger VEGF-bundet aflibercept. Cirkulerende koncentrationer af VEGF-bundet aflibercept øges med aflibercept-dosen indtil det meste tilgængelige VEGF er bundet. Yderligere forhøjelser af aflibercept-dosis resulterede i dosis-relaterede forhøjelser i koncentrationen af cirkulerende frit aflibercept, men kun små yderligere forhøjelser i koncentrationen af VEGF-bundet aflibercept.

Hos patienter administreres ZALTRAP i en dosis på 4 mg/kg intravenøst hver anden uge, for hvilken der er overskydende mængde cirkulerende frit aflibercept sammenlignet med VEGF-bundet aflibercept.

Ved det anbefalede dosis-regime på 4 mg/kg hver anden uge var koncentrationen af frit aflibercept nær steady-state-niveauer i den anden cyklus af behandlingen med essentielt ingen akkumulering (akkumulationsratio på 1,2 ved steady-state sammenlignet med den første administration).

#### Fordeling

Distributionsvolumen af frit aflibercept ved steady-state er cirka 8 liter.

### Biotransformation

Der er ikke gennemført metabolismestudier med aflibercept, da det er et protein. Aflibercept forventes at nedbrydes til små peptider og individuelle aminosyrer.

### Elimination

Frit aflibercept udskilles primært ved binding til endogent VEGF, hvorved der dannes et stabilt, inaktivt kompleks. Som ved andre store proteiner forventes både frit og bundet aflibercept at blive udskilt langsommere af andre biologiske mekanismer, så som proteolytisk katabolisme. Ved doser på over 2 mg/kg, var clearance af frit aflibercept cirka 1,0 L/dag med en halveringstid på 6 dage.

Proteiner med høj molekylvægt udskilles ikke via nyrene, derfor forventes udskillelse via nyrene af aflibercept at være minimal.

### Linearitet/non-linearitet

I overensstemmelse med målmedieret lægemiddeldisposition udviser frit aflibercept en hurtigere (ikke-lineær) clearance ved doser under 2 mg/kg, sandsynligvis på grund af højaffinitetsbinding af aflibercept til endogent VEGF. Lineær clearance observeret i dosisområdet på 2 til 9 mg/kg skyldes sandsynligvis biologiske eliminationsmekanismer, som ikke kan mættes, så som proteinkatabolisme.

### Andre særlige populationer

#### *Ældre*

Der var ingen aldersindvirkning på frit aflibercepts farmakokinetik.

#### *Race*

Ingen effekt af race blev identificeret i populationsanalysen.

#### *Køn*

Køn var den mest signifikante variabel til at forklare interindividuel variation af clearance og volumen af frit aflibercept med en 15,5 % højere clearance og en 20,6 % højere fordelingsvolumen hos mænd end hos kvinder. Disse forskelle påvirker ikke eksponeringen på grund af vægtbaseret dosering og der er ikke behov for dosismodifikationer på baggrund af køn.

#### *Vægt*

Vægt havde en indvirkning på clearance af frit aflibercept og resulterende distributionsvolumen med en 29 % forøgelse af aflibercept-eksponering hos patienter, der vejede  $\geq 100$  kg.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke gennemført formelle studier med ZALTRAP hos patienter med nedsat leverfunktion. I en populationsfarmakokinetisk analyse med data fra 1507 patienter med forskellige typer fremskredene maligniteter, som modtog ZALTRAP med eller uden kemoterapi, blev 63 patienter med mildt nedsat leverfunktion (totalt bilirubin  $>1,0 \times - 1,5 \times$  ULN og evt. ASAT) og 5 patienter med moderat nedsat leverfunktion (totalt bilirubin  $>1,5 \times - 3 \times$  ULN og evt. ASAT) blev behandlet med ZALTRAP. Hos disse patienter med mildt og moderat nedsat leverfunktion var der ingen indvirkning på clearance af aflibercept. Der er ingen tilgængelige data for patienter med svært nedsat leverfunktion (total bilirubin  $>3 \times$  ULN og evt. ASAT).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke gennemført formelle studier med ZALTRAP hos patienter med nedsat nyrefunktion. En populationsfarmakokinetisk analyse blev gennemført med data fra 1507 patienter med forskellige typer fremskredne maligniteter, som modtog ZALTRAP med eller uden kemoterapi. Denne population omfattede: 549 patienter med let nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR}$  mellem 50-80 ml/min.), 96 patienter med moderat nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR}$  mellem 30-50 ml/min.), og 5 patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $CL_{CR} <30$  ml/min). Denne populationsfarmakokinetiske analyse afslørede ingen klinisk betydningsfulde forskelle i clearance eller systemisk eksponering (AUC) for frit aflibercept hos patienter med moderat og let nedsat nyrefunktion ved 4 mg/kg dosis ZALTRAP sammenlignet med den samlede undersøgte population. Der kan ikke udledes nogen konklusion for patienter med svært nedsat nyrefunktion på grund af yderst begrænsede tilgængelige data. Hos nogle få patienter med

svært nedsat nyrefunktion svarede lægemiddeleksponeringen til det, der observeredes hos patienter med normal nyrefunktion.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

#### Dyretoksikologi og farmakologi

Ugentlig/hver anden uge intravenøs administration af aflibercept til cynomolgusaber i op til 6 måneder medførte forandringer i knogle (indvirkninger på vækstpladen og det aksiale og appendikulære skelet), næsehulen, nyrer, ovarier og binyrer. De fleste aflibercept-relaterede fund blev noteret fra den laveste testede dosis svarende til plasmaeksponeringer tæt på den i patienterne ved den terapeutiske dosis. De fleste aflibercept-inducerede påvirkninger var reversible efter en 5-måneders medicinfri periode med undtagelse af fund i skelet og næsehule. De fleste fund ansås at være relateret til aflibercepts farmakologiske aktivitet.

Administration af aflibercept resulterede i en forsinket sårheling hos kaniner. I fuld-tykkelses excisions- og incisions-hudsårsmodeller reducerede aflibercept-administration fibrøs respons, neovaskulisering, epidermal hyperplasi/re-epitelisering og strækstyrke. Aflibercept forhøjede blodtrykket hos normotensive gnavere.

#### Karcinogenese og mutagenese

Der er ikke gennemført studier til evaluering af karcinogenicitet eller mutagenicitet af aflibercept.

#### Fertilitetshæmning

Der er ikke gennemført specifikke studier med aflibercept på dyr til vurdering af indvirkningen på fertiliteten. Men resultater fra et toksicitetsstudie med gentagen dosering tyder på, at der er mulighed for, at aflibercept kan hæmme reproduktionsfunktion og fertilitet. Hos seksuelt modne hun-cynomolgusaber er der påvist tegn på hæmning af ovariefunktion og follikeludvikling. Disse dyr mistede også den normale menstruationscyklus. Hos seksuelt modne han-cynomolgusaber observeredes der et fald i spermotiliteten og en øget forekomst af morfologiske abnormaliteter i spermatozoer. Der var ingen eksponeringsmargin til patienter i relation til disse påvirkninger. Disse virkninger var fuldt reversible inden for 8-18 uger efter den sidste injektion.

#### Reproduktions- og udviklingstoksikologi

Aflibercept har vist sig at være embryotoksisk og teratogent ved intravenøs administration i drægtige kaniner hver 3. dag under organogenesen (drægtighedsdag 6 til 18) i doser på cirka 1 til 15 gange den humane dosis på 4 mg/kg hver 2. uge. Observerede virkninger omfattede nedsat kropsvægt hos moderdyret, et øget antal fosterresorptioner og en øget forekomst af eksterne, viscerale og skeletale fostermisdannelser.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Saccharose  
Natriumchlorid  
Natriumcitratdihydrat  
Citronsyremonohydrat  
Polysorbat 20  
Dinatriumphosphatseptahydrat  
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat  
Natriumhydroxid og/eller saltsyre (til justering af pH)  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler eller opløsningsmidler med undtagelse af dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Uåbnede hætteglas

3 år

#### Efter fortynding i infusionsposen

Den kemiske og fysiske stabilitet under brug er påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C og i 8 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør infusionsopløsningen anvendes med det samme.

Hvis den ikke anvendes med det samme er brugeren ansvarlig for holdbarheden og for de forhold, som den opbevares under, hvilket normalt ikke vil være mere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C)

Opbevares i den originale emballage for at beskytte produktet mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

- 4 ml koncentrat i et 5 ml gennemsigtigt borsilikathætteglas (type I) forseget med en flangeprop med flip-off hætte, og indsat forseglingskive med overtræk. Pakningsstørrelse på 1 eller 3 hætteglas.
- 8 ml koncentrat i et 10 ml gennemsigtigt borsilikathætteglas (type I) forseget med en flangeprop med flip-off hætte, og indsat forseglingskive med overtræk. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

ZALTRAP er et sterilt, konserveringsmiddelfrit og nonpyrogent koncentrat, derfor bør infusionsopløsningen klargøres af sundhedspersonale under anvendelse af sikre håndteringsprocedurer og aseptisk teknik.

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering af ZALTRAP, idet der tages hensyn til brugen af indkapslingsanordninger, personligt beskyttelsesudstyr (f.eks. handsker) og klargøringsprocedurer.

#### Klargøring af infusionsopløsningen

- Inspicer hætteglasset med ZALTRAP visuelt før brug. Den koncentrerede opløsning skal være klar og uden partikler.
- På grundlag af den påkrævede dosis til patienten trækkes det nødvendige volumen ZALTRAP-koncentrat ud af hætteglasset. Det kan være nødvendigt at bruge mere end et hætteglas til klargøring af infusionsopløsningen.
- Fortynd det nødvendige administrationsvolumen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionvæske, opløsning. Koncentrationen af den endelige ZALTRAP-opløsning til intravenøs infusion skal holdes inden for området 0,6 mg/ml til 8 mg/ml for aflibercept.
- Der bør anvendes infusionsposer af PVC indeholdende DEHP eller infusionsposer af polyolefin.

- Den fortyndede opløsning skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning, før administration. Hvis der observeres misfarvning eller partikler, skal den rekonstituerede opløsning kasseres.
- ZALTRAP er et hætteglas til engangsbrug. Hætteglasset må ikke punkteres påny efter den første punktur. Alt ikke anvendt koncentrat skal bortkastes.

#### Administration af infusionsvæsken

Fortyndet ZALTRAP-infusionsvæske skal administreres ved hjælp af infusionsæt indeholdende et 0,2 mikrometer polyethersulfonfilter.

Infusionssættene skal være fremstillet af et af følgende materialer:

- polyvinylchlorid (PVC) indeholdende bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)
- DEHP-frit PVC indeholdende trioctyl-trimellitit (TOTM)
- polypropylen
- polyethylen-belagt PVC
- polyurethan

Filtre fremstillet af polyvinylidenfluorid (PVDF) eller nylon må ikke anvendes.

#### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrig

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 01 februar 2013  
Dato for seneste fornyelse: 21 september 2017

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.



Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1 LÆGEMIDLETS NAVN**

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
aflibercept

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Et 4 ml hætteglas indeholder 100 mg aflibercept (25 mg/ml).  
Et 8 ml hætteglas indeholder 200 mg aflibercept (25 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også saccharose, natriumchlorid, natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, polysorbit 20, dinatriumphosphatseptahydrat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid og/eller saltsyre samt vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionvæske, opløsning

100 mg/4 ml  
1 hætteglas  
3 hætteglas

200 mg/8 ml  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Enkelt dosis-hætteglas.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til intravenøs anvendelse. Må kun anvendes efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Holdbarhed efter fortynding: Se indlægssedlen.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte produktet mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

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

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC -

SN -  
NN -

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ZALTRAP 25 mg/ml sterilt koncentrat  
aflibercept  
Kun til intravenøs anvendelse.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

100 mg/4 ml  
200 mg/8 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til brugeren

### ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat til infusionsopløsning aflibercept

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen, eller give den videre til fremtidigt sundhedspersonale.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ZALTRAP
3. Sådan gives ZALTRAP
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Sådan virker ZALTRAP

ZALTRAP indeholder det aktive stof aflibercept, et protein der virker ved at blokere væksten af nye blodkar i tumoren. Tumoren behøver næringsstoffer og ilt fra blodet for at vokse. Ved at blokere væksten af blodkar medvirker ZALTRAP til at stoppe eller forsinke tumorens vækst.

##### Hvad ZALTRAP anvendes til

ZALTRAP er et lægemiddel der bruges til at behandle fremskreden kræft i tyktarmen og endetarmen hos voksne. Det vil blive givet sammen med anden medicin kaldet 'kemoterapi' herunder '5-fluoruracil', 'folinsyre' og 'irinotecan'.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ZALTRAP

##### Brug ikke ZALTRAP

- hvis du er allergisk over for aflibercept eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- i dit øje, da det kan forårsage alvorlig skade.

Læs indlægssedlen for de andre lægemidler ('kemoterapi'), der er en del af din behandling, for at se om de er egnede for dig. Hvis du er i tvivl, spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, om der er nogen grund til, at du ikke kan bruge disse lægemidler.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apoteket eller sundhedspersonalet, før du bruger ZALTRAP og under behandlingen, hvis:

- du har blødningsproblemer, eller hvis du opdager en blødning efter en behandling (se punkt 4), eller hvis du føler dig ekstremt træt, svag, svimmel eller har ændringer i farven på din afføring. Hvis det drejer sig om en alvorlig blødning, vil lægen stoppe behandlingen med ZALTRAP. Dette skyldes at ZALTRAP kan øge risikoen for blødning.
- du har problemer med din mund eller dine tænder, så som dårlig tandhygiejne, sygdom i gummerne eller har en planlagt tandudtrækning, særligt hvis du tidligere er blevet behandlet

med et bisfosfonat (anvendes til at forebygge knoglesygdomme). En bivirkning kaldet osteonekrose (knogleskade i kæben) er rapporteret hos kræftpatienter behandlet med ZALTRAP. Du kan blive anbefalet at få et tandlægeeftersyn inden du påbegynder behandling med ZALTRAP. Mens du behandles med ZALTRAP, skal du opretholde en god tandhygiejne (inklusive regelmæssig tandbørstning) og få foretaget rutinemæssige tandlægeeftersyn. Hvis du bruger proteser, skal du sikre at disse er korrekt tilpassede. Hvis du også tidligere har fået eller får intravenøse bisfosfonater, skal tandlægebehandling eller operative tandindgreb, (for eksempel tandudtrækninger) undgås. Oplys din læge om din tandlægebehandling og fortæl din tandlæge, at du er i behandling med ZALTRAP. Kontakt straks din læge og tandlæge under og efter behandling med ZALTRAP, hvis du oplever problemer med din mund eller tænder såsom løse tænder, smerter eller hævelse, sår der ikke vil hele eller udflåd, da dette kan være tegn på osteonekrose af kæben.

- du har en sygdom, der involverer betændelse i dine tarme, såsom infektion i en del af tarmvæggen (også kaldet 'diverticulitis'), mavesår eller colitis. Dette skyldes, at ZALTRAP kan øge risikoen for at få huller i tarmvæggen. Hvis dette skulle ske for dig, vil lægen stoppe behandlingen med ZALTRAP.

- du har haft abnorme rørlignende forbindelser eller passager i kroppen mellem de indre organer og huden eller andre væv (også kaldet 'fistler'). Hvis du udvikler en sådan forbindelse eller passage under behandlingen, vil lægen stoppe behandlingen med ZALTRAP.

du har forhøjet blodtryk. Zaltrap kan øge blodtrykket (se punkt 4) og din læge skal overvåge dit blodtryk og kan justere din blodtryksmedicin eller din dosis af ZALTRAP. Det er derfor også vigtigt at fortælle det til lægen, apoteket eller sundhedspersonalet hvis du har andre hjerteproblemer, da højt blodtryk kan forværre disse.

- du har eller har haft et aneurisme (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg.
- du oplever åndenød (dyspnø), når du anstrenger dig, eller når du ligger ned, overdreven træthed eller hævede ben som kan være tegn på hjertesvigt.
- du oplever tegn på en blodprop (se punkt 4). Tegnene på en blodprop kan variere afhængig af hvor den opstår (f.eks. lunger, ben, hjerte eller hjerne) men kan omfatte symptomer så som smerter i brystet, hoste, stakåndethed eller vejrtrækningsbesvær. Andre symptomer omfatter hævelse i det ene eller begge ben, smerter eller ømhed i det ene eller begge ben, misfarvning og varme i huden på det berørte ben eller synlige blodårer. Det kan også vise sig som en pludselig følelsesløshed eller svaghedsfølelse i ansigt, arme eller ben. Andre symptomer omfatter en følelse af forvirring, synsproblemer, gangproblemer, koordinationsproblemer eller balanceproblemer, problemer med at udtale ord eller sløret tale. Hvis du oplever nogen af disse symptomer, skal du tale med din læge med det samme, da din læge muligvis vil behandle dine symptomer og stoppe din behandling med ZALTRAP.
- du har nyreproblemer (protein i urinen), da lægen vil overvåge din nyrefunktion og evt. justere din dosis af ZALTRAP.
- dit antal af hvide blodlegemer er for lavt. Zaltrap kan reducere antallet af hvide blodlegemer i dit blod og din læge vil overvåge antallet af hvide blodlegemer og kan give dig yderligere medicin for at forhøje det. Hvis dit antal af hvide blodlegemer er for lavt, kan lægen blive nødt til at udsætte din behandling.
- du har alvorlig eller langvarig diarré, føler dig dårlig tilpas (kvalme) eller kaster op - dette kan medføre alvorligt tab af væske (kaldet 'dehydrering'). Din læge kan blive nødt til at behandle dig med anden medicin og/eller give dig væske intravenøst.

- du har haft nogen form for allergi – alvorlige allergiske reaktioner kan forekomme under behandling med ZALTRAP (se punkt 4). Din læge kan blive nødt til at behandle den allergiske reaktion eller stoppe behandlingen med ZALTRAP.
- du har fået trukket en tand ud eller foretaget andre typer operationer i de seneste 4 uger, eller du skal have foretaget en operation eller et indgreb foretaget af en tandlæge eller læge, eller hvis du har et operationssår, som endnu ikke er læget. Din læge vil midlertidigt stoppe behandlingen før og efter operationen.
- du oplever anfald (kramper). Hvis du oplever ændringer på dit syn eller forvirring, kan lægen stoppe behandlingen med ZALTRAP.
- du er 65 år eller ældre og oplever diarré, svimmelhed, svaghed, væggtab eller alvorligt tab af kropsvæsker (kaldet 'dehydrering'). Din læge bør overvåge dig nøje.
- dit aktivitetsniveau i hverdagen er begrænset eller forværres ved behandling. Din læge bør overvåge dig nøje.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du ikke er sikker), så tal med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får ZALTRAP og under behandlingen.

Under behandlingen vil lægen foretage en række prøver for at overvåge dine kropsfunktioner og se, hvordan medicinen virker. Prøverne kan omfatte blod- og urinprøver, røntgen eller andre former for scanning og/eller andre prøver.

ZALTRAP gives som et drop (infusion) i en af dine blodårer ('intravenøst') for at behandle kræft i tyktarm eller endetarm. ZALTRAP må ikke injiceres i øjet, da det kan forårsage alvorlig skade.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel er ikke til børn eller unge under 18 år, da sikkerheden og fordelene ved anvendelse af ZALTRAP til børn og unge ikke er blevet påvist.

### **Brug af anden medicin sammen med ZALTRAP**

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også for medicin som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Du bør ikke bruge ZALTRAP under graviditet, medmindre du og din læge beslutter at fordelene for dig er større end de potentielle risici for dig og dit ufødte barn. Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder, skal du anvende effektiv prævention (se afsnit om Prævention nedefor for detaljer om prævention for kvinder). Dette lægemiddel kan skade det ufødte barn da det kan hindre dannelsen af nye blodkar.

Tal med lægen, før du får denne medicin, hvis du ammer. Dette skyldes, at det er ukendt om lægemidlet udskilles i modermælken.

ZALTRAP kan påvirke både mænds og kvinders frugtbarhed. Spørg lægen til råds, hvis du planlægger at få børn.

### **Prævention**

Kvinder, der kan få børn, skal benytte effektive præventionsmidler:

- under behandling med ZALTRAP og
- i 3 måneder efter den sidste dosis af behandlingen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du kan få bivirkninger, der påvirker dit syn, din koncentrations- eller reaktionsevne. Hvis dette sker for dig, bør du ikke køre bil eller andet motorkøretøj eller bruge værktøjer eller maskiner.

### **ZALTRAP indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder op til 22 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 1,1 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

### **3. Sådan gives ZALTRAP**

ZALTRAP vil blive indgivet af en læge eller en sygeplejerske med erfaring i brugen af 'kemoterapi'. Det gives via et drop (infusion) i en af dine blodårer ('intravenøst'). ZALTRAP må ikke injiceres i øjet, da det kan forårsage alvorlig skade.

Medicinen skal fortyndes, før den gives. Praktiske oplysninger vedrørende håndtering og administration af ZALTRAP for læger, sygeplejersker og apotekspersonale ved brug af denne medicin findes i denne indlægsseddel.

#### **Hvor meget og hvor tit du vil modtage af behandlingen**

- Droppet (infusionen) varer cirka 1 time.
- Du vil sædvanligvis få en infusion en gang hver 2. uge.
- Den anbefalede dosis er 4 mg for hvert kilo af din kropsvægt. Din læge vil bestemme den korrekte dosis for dig.
- Din læge vil beslutte, hvor tit du skal have medicinen, og om du behøver ændringer af dosis.

ZALTRAP vil blive givet sammen med anden kemoterapi-medicin, herunder '5-fluoruracil', 'folinsyre' og 'irinotecan'. Din læge vil beslutte den nøjagtige dosis af disse andre kemoterapipræparater.

Behandlingen vil fortsætte så længe din læge mener, at behandlingen er gavnlige for dig og bivirkningerne er acceptable.

Spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De bivirkninger, der er nævnt nedenfor, er set, når ZALTRAP blev givet sammen med kemoterapi.

#### **Alvorlige bivirkninger**

**Tal omgående med lægen, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger – du kan behøve akut medicinsk behandling:**

- **Blødning: Meget almindeligt** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer) – dette omfatter blødning fra næsen, men kan også omfatte alvorlige blødninger i dine tarme og andre dele af kroppen, og de kan være dødelige. Symptomer på blødning kan være træthed, svaghed og/eller svimmelhed eller ændringer i farven på din afføring.
- **Smerte i mund, tænder og/eller kæbe, hævelse eller sår der ikke vil hele i mund eller kæbe, udflåd, følelsesløshed eller en følelse af tyngde i kæben, eller løse tænder: Ikke almindeligt** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer) – Disse symptomer kan være tegn på knogleskade i kæben (osteonekrose). Fortæl det straks til din læge og tandlæge hvis du oplever disse symptomer, mens du behandles med ZALTRAP, eller efter behandlingen er ophørt.
- **Huller i tarmen** (også kaldet 'gastrointestinal perforation'): **Ikke almindeligt** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer) – dette er et hul i mavesækken, spiserøret eller tarmene. Dette kan være dødeligt. Symptomerne kan omfatte mavesmerter, kvalme (opkastning), feber eller kulderystelser.

- **Forbindelse eller passager i kroppen mellem de indre organer og huden eller andre væv** (også kaldet ‘fistler’). **Almindeligt** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer) - disse abnorme rørlignende forbindelser eller passager kan for eksempel dannes mellem tarmen og huden. Sommetider, afhængigt af hvor det sker, kan du få et usædvanligt udflåd på det pågældende sted. Kontakt lægen, hvis du er usikker på noget.
- **Forhøjet blodtryk** (også kaldet ‘hypertension’): **Meget almindeligt** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer) – dette kan udvikles eller forværres. Hvis blodtrykket ikke bringes under kontrol, kan det medføre slagtilfælde, hjerte- og nyreproblemer. Din læge skal kontrollere dit blodtryk gennem hele behandlingen.
- **Hjertesvigt** (også kaldet hjerteinsufficiens): Ikke almindeligt (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer) - symptomerne kan omfatte åndenød når du ligger ned, eller når du anstrenger dig, overdreven træthed eller hævede ben.
- **Blokering af pulsårerne på grund af en blodprop** (også kaldet ‘arterielle tromboemboliske hændelser’): **Almindeligt** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer) - dette kan medføre slagtilfælde eller hjerteanfald. Symptomerne kan omfatte smerter i brystet eller tung fornemmelse i brystet, pludselig følelseløshed eller svaghedsfølelse i ansigt, arme eller ben. Andre symptomer omfatter en følelse af forvirring, synsproblemer, gangproblemer, koordinationsproblemer eller balanceproblemer eller problemer med at udtale ord eller sløret tale.
- **Blokering af blodårerne på grund af en blodprop** (også kaldet ‘venøse tromboemboliske hændelser’): **Almindeligt** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer) – dette kan omfatte en blodprop i lungerne eller benene. Symptomerne kan omfatte smerter i brystet, hoste, stakåndethed, vejrtrækningsbesvær eller ophostning af blod. Andre symptomer omfatter hævelse i det ene eller begge ben, smerter eller ømhed i det ene eller begge ben, når man står eller går, varme i huden på det berørte ben, rød eller misfarvet hud på det berørte ben eller synlige blodårer.
- **Protein i urinen** (også kaldet ‘proteinuri’): **Meget almindeligt** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer) – dette er meget almindeligt at se i tests. Dette kan omfatte hævelse af fødderne eller hele kroppen og kan være relateret til nyresygdom.
- **Lavt antal hvide blodlegemer** (også kaldet ‘neutropeni’): **Meget almindeligt** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer) – dette kan medføre alvorlige infektioner. Lægen vil jævnligt udtage blodprøver for at kontrollere dit antal hvide blodlegemer under hele din behandling. De kan også ordinere et lægemiddel til dig, som kaldes ‘G-CSF’, for at hjælpe med til at forebygge komplikationer, hvis dit antal af hvide blodlegemer er for lavt. Symptomer på infektion kan omfatte feber, kulderystelser, hoste, brændende fornemmelse, når du lader vandet, eller muskelsmerter. Du bør tage din temperatur ofte under behandling med denne medicin.
- **Diarré og dehydrering: Meget almindeligt** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer) for diarré og **Almindeligt** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer) for dehydrering – svær diarré og kvalme (opkastning) kan betyde, at du mister for megen kropsvæske (kaldes ‘dehydrering’) og kropssalte (elektrolytter). Symptomerne kan omfatte svimmelhed, især når du rejser dig fra siddende stilling. Du skal muligvis behandles på hospital. Din læge kan give dig medicin, der kan stoppe eller behandle diarré og kvalme (opkastning).
- **Allergiske reaktioner: Almindeligt** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer) - disse kan forekomme inden for få minutter efter din infusion. Symptomer på allergiske reaktioner kan omfatte udslæt eller kløe, rødmen af huden, følelse af svimmelhed eller besvimelse, stakåndethed, trykken for brystet, tillukning i halsen eller hævelse af ansigtet. Fortæl omgående lægen eller sygeplejersken, hvis du får disse symptomer under eller kort efter en infusion af ZALTRAP.

- **Sår der heler langsomt eller ikke vil hele: Ikke almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer) – dette er når et ar har vanskeligt ved at hele eller holdes lukket, eller hvis et ophelet sår åbnes igen. Lægen vil stoppe med at give dette lægemiddel i mindst 4 uger før planlagte operationer og indtil såret er helet fuldstændig.
- **En bivirkning, der påvirker dit nervesystem** (kaldet ‘posterior reversibelt encefalopatisyndrom’ eller PRES): **Ikke almindeligt** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer) – symptomerne kan omfatte hovedpine, synsforandringer, en følelse af forvirring eller anfald med eller uden forhøjet blodtryk.

Tal omgående med lægen, hvis du bemærker nogen af ovenstående virkninger.

#### **Andre bivirkninger inkluderer:**

**Meget almindeligt** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- fald i antallet af hvide blodlegemer (leukopeni)
- fald i antallet af visse celler i blodet (blodplader), der hjælper det med at koagulere (trombocytopeni)
- nedsat appetit
- hovedpine
- næseblod
- ændring af stemmen, f.eks. udvikling af hæshed
- åndedrætsbesvær
- smertende sår i munden
- mavesmerter
- hævelse og følelseløshed i hænder og fødder i forbindelse med kemoterapi (kaldet ‘palmoplantar erythrodysestesisyndrom’)
- følelse af træthed eller svækkelse
- vægttab
- nyreproblem med en forøgelse af kreatinin (en markør for nyrefunktion)
- leverproblem med en forøgelse af leverenzymmer.

**Almindeligt** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- urinvejsinfektion
- betændelse inden i næsen og den øverste del af svælget
- smerter i munden eller halsen
- rindende næse
- hæmoroider, blødning eller smerter i endetarmen
- betændelse inde i munden
- tandpine
- forandringer i hudens farve.

**Ikke almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- en stigning i protein i urinen, en stigning i kolesterol i blodet og hævelse pga. overskydende væske (ødem) (også kaldet ‘nefrotisk syndrom’)
- blodprop i meget små blodkar (også kaldet ‘trombotisk mikroangiopati’).

**Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner).

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#)

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte produktet mod lys.

Oplysninger om opbevarings- og anvendelsestid for ZALTRAP, efter at det er fortyndet og klar til brug, er beskrevet i 'Praktiske oplysninger for sundhedspersonale vedrørende klargøring og håndtering af ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning' i slutningen af denne indlægsseddel.

Brug ikke ZALTRAP, hvis der kan ses partikler i eller misfarvning af medicinen i hætteglasset eller infusionsposen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### ZALTRAP indeholder

- Aktivt stof: aflibercept. En ml koncentrat indeholder 25 mg aflibercept. Et 4 ml hætteglas med koncentrat indeholder 100 mg aflibercept. Et 8 ml hætteglas med koncentrat indeholder 200 mg aflibercept.
- Øvrige indholdsstoffer: Saccharose, natriumchlorid, natriumcitratdihydrat, citronsyremonohydrat, polysorbit 20, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatseptahydrat, natriumhydroxid og/eller saltsyre samt vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningstørrelser

ZALTRAP er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat). Koncentratet er en klar, farveløs til lysegul opløsning.

- 4 ml koncentrat i et 5 ml gennemsigtigt borsilikathætteglas (type I) forseglet med en flangeprop med hætte, der kan vippes af, og indsat forseglingskive med overtræk. Pakningsstørrelse på 1 eller 3 hætteglas.
- 8 ml koncentrat i et 10 ml gennemsigtigt borsilikathætteglas (type I) forseglet med en flangeprop med hætte, der kan vippes af, og indsat forseglingskive med overtræk. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrig

### Fremstiller

Sanofi Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Hoechst

65926 Frankfurt am Main  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België /Belgique/Belgien:**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich:**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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



**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

### **PRAKTISKE OPLYSNINGER FOR SUNDHEDSPERSONALE VEDRØRENDE KLARGØRING OG HÅNDTERING AF ZALTRAP 25 mg/ml KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING**

Disse oplysninger supplerer punkt 3 og 5 for brugeren.

Det er vigtigt, at du gennemlæser hele indholdet af denne vejledning inden klargøringen af infusionsopløsningen.

ZALTRAP er et sterilt, konserveringsmiddelfrit og apyrogent koncentrat, derfor bør infusionsopløsningen klargøres af sundhedspersonale under anvendelse af sikre håndteringsprocedurer og aseptisk teknik.

Der skal der udvises forsigtighed ved håndtering af ZALTRAP, idet der tages hensyn til brug af indkapslingsanordninger, personligt beskyttelsesudstyr (f.eks. handsker) og klargøringsprocedurer.

#### Klargøring af infusionsopløsningen

- Inspicer hætteglasset med ZALTRAP visuelt før brug. Den koncentrerede opløsning skal være klar og uden partikler.
- På grundlag af den påkrævede dosis til patienten trækkes det nødvendige volumen ZALTRAP-koncentrat ud af hætteglasset. Det kan være nødvendigt at bruge mere end et hætteglas til klargøring af infusionsopløsningen.
- Fortynd det nødvendige administrationsvolumen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionvæske, opløsning. Koncentrationen af den endelige ZALTRAP-opløsning til intravenøs infusion skal holdes inden for området 0,6 mg/ml til 8 mg/ml for aflibercept.
- Der bør anvendes infusionsposer af PVC indeholdende DEHP eller polyolefin infusionsposer.
- Den fortyndede opløsning skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning, før administration. Hvis der observeres nogen misfarvning eller partikler, skal den rekonstituerede opløsning kasseres.
- ZALTRAP er et hætteglas til engangsbrug. Hætteglasset må ikke punkteres påny efter den første punktur. Alt ikke anvendt koncentrat skal bortkastes.

#### Holdbarhed efter fortynding i infusionspose

Den kemiske og fysiske stabilitet under brug er påvist til 24 timer ved 2 °C til 8 °C og til 8 timer ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør infusionsopløsningen anvendes med det samme.

Hvis den ikke anvendes det samme er brugeren ansvarlig for holdbarheden og for de forhold, som den opbevares under, hvilket normalt ikke vil være mere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

#### Administration

ZALTRAP skal administreres udelukkende som intravenøs infusion over 1 time. På grund af hyperosmolalitet (1000 mOsmol/kg) af ZALTRAP-koncentratet må ufortyndet ZALTRAP ikke administreres som intravenøs indsprøjtning eller bolus. ZALTRAP må ikke administreres som intravitreal injektion (se punkt 2 i indlægssedlen).

Hvert hætteglas med koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er udelukkende til engangsbrug (enkeldosis).

Fortyndede opløsninger af ZALTRAP bør administreres ved hjælp af infusionsæt indeholdende et 0,2 mikrometer polyethersulfonfilter.

Infusionssættene bør være fremstillet af et af følgende materialer:

- polyvinylchlorid (PVC) indeholdende bis(2-ethylhexyl) phthalat (DEHP)

- DEHP-frit PVC indeholdende trioctyl-trimellitat (TOTM)
- polypropylen
- polyethylen-belagt PVC
- polyurethan

Filtre fremstillet af polyvinylidenfluorid (PVDF) eller nylon må ikke anvendes.

#### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.