

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 25 mg aflibercept*.

En injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller 100 mg aflibercept.

En injektionsflaska med 8 ml med koncentrat innehåller 200 mg aflibercept.

*Aflibercept framställs genom rekombinant DNA- teknologi i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO) (K-1 mammalian expression system).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 4 ml injektionsflaska innehåller 0,484 mmol natrium, vilket motsvarar 11,118 mg natrium och 8 ml injektionsflaska innehåller 0,967 mmol natrium, vilket motsvarar 22,236 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en klar färglös till blekt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ZALTRAP i kombination med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra (FOLFIRI) kemoterapi är indicerat för vuxna patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) som är resistent mot eller har progredierat efter oxaliplatininnehållande behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

ZALTRAP ska administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling med antineoplastiska läkemedel.

Dosering

Den rekommenderade dosen av ZALTRAP är 4 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion under 1 timme följt av FOLFIRI kuren. Detta ses som en behandlingscykel.

FOLFIRI kuren som ska användas vid samma tidpunkt dag 1 är irinotekan 180 mg/m² som intravenös infusion under 90 minuter och 400 mg/m² folinsyra (dl racemisk) som intravenös infusion under två timmar med hjälp av en grenad slang. Detta ska följas av 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² som en intravenös bolus, följt av 5-FU 2400 mg/m² som en kontinuerlig intravenös infusion under 46 timmar.

Behandlingscykeln ska upprepas varannan vecka.

ZALTRAP behandling ska fortgå tills progression av sjukdomen eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

Dosjustering

ZALTRAP behandlingen ska avbrytas vid (se avsnitt 4.4):

- Allvarlig blödning
- Gastrointestinal (GI) perforation
- Fistelbildning
- Hypertoni som inte är adekvat kontrollerad med blodtryckssänkande behandling eller vid händelse av hypertensiv kris eller hypertensiv encefalopati.
- Hjärtsvikt och minskad ejektionsfraktion
- Arteriella tromboemboliska händelser (ATE)
- Venösa tromboemboliska händelser av grad 4 (inklusive pulmonell embolism)
- Nefrotiskt syndrom eller trombotisk mikroangiopati (TMA)
- Allvarlig överkänslighetsreaktion (med bronkospasm, dyspné, angioödem och anafylaxi), (se avsnitt 4.3 och 4.4)
- Nedsatt sårhäkning som kräver medicinsk åtgärd
- Posteriort reversibelt encefalopati syndrom (PRES) (också känt som reversibelt posteriort leukoencefalopati syndrom (RPLS))

Zaltrap ska tillfälligt sättas ut minst 4 veckor före elektiv kirurgi (se avsnitt 4.4).

ZALTRAP/FOLFIRI Avvaktande av behandling eller dosjustering	
Neutropeni och trombocytopeni (se avsnitt 4.4 och 4.8)	Administration av ZALTRAP/FOLFIRI ska avvaktas tills antalet neutrofiler är $\geq 1,5 \times 10^9/l$ eller antalet trombocyter är $\geq 75 \times 10^9/l$.
Febril neutropeni eller neutropen sepsis	Irinotekandosen bör reduceras med 15-20% i efterföljande cykler. Om den är återkommande bör 5-FU bolus- och infusionsdosen också reduceras med 20% i efterföljande cykler. Om den är återkommande trots dosreduktion av irinotekan och 5-FU kan en reduktion av ZALTRAP-dosen till 2 mg/kg övervägas. Användning av granulocytstimulerande faktor (G-CSF) kan övervägas.
Mild till måttlig överkänslighetsreaktion mot ZALTRAP (med rodnad, utslag, urtikaria och klåda) (se avsnitt 4.4)	Infusionen ska tillfälligt avbrytas tills reaktionen går över. Behandling med kortikosteroider och/eller antihistaminer kan användas om kliniskt indicerat. Förbehandling med kortikosteroider och/eller antihistaminer kan övervägas i efterföljande cykler.
Allvarliga överkänslighetsreaktioner (med bronkospasm, dyspné, angioödem och anafylaxi) (se avsnitt 4.3 and 4.4)	ZALTRAP/FOLFIRI ska avbrytas och lämplig medicinsk behandling ska ges.
ZALTRAP Avvaktande av behandling och dosjustering	
Hypertoni (se avsnitt 4.4)	ZALTRAP ska tillfälligt avbrytas tills hypertonin är under kontroll. I fall av återkommande medicinskt signifikant eller allvarlig hypertoni, trots optimal behandling, ska behandlingen med Zaltrap avbrytas tills den är under kontroll och dosen minskas till 2 mg/kg i efterföljande cykler.

Proteinuri (se avsnitt 4.4)	ZALTRAP ska avbrytas om proteinuri ≥ 2 gram per 24 timmar och återinsätts när proteinuri < 2 gram per 24 timmar. Om den är återkommande ska behandlingen avbrytas till < 2 gram per 24 timmar och sedan ska dosen minskas till 2 mg/kg.
FOLFIRI Dosjustering när det används tillsammans med Zaltrap	
Allvarlig stomatit och Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi)	Bolusdosen och infusionsdosen med 5-FU ska minskas med 20%.
Allvarlig diarré	Irinotekandosen ska minskas med 15-20%. Om allvarlig diarré återkommer under efterföljande cykel, ska även bolusdosen och infusionsdosen med 5-FU minskas med 20%. Om den allvarliga diarrén kvarstår trots båda dosreduktionerna ska FOLFIRI avbrytas. Behandling med läkemedel mot diarré och rehydrering kan användas när nödvändigt.

För ytterligare information angående toxicitet relaterat till irinotekan, 5-FU eller folinsyra, se respektive produkts produktresumé.

Särskilda patientgrupper

Äldre

I den pivotala mCRC studien var 28,2% av patienterna i åldern ≥ 65 år och < 75 år och 5,4% av patienterna var ≥ 75 . Ingen dosjustering av ZALTRAP är nödvändig hos äldre människor.

Nedsatt leverfunktion

Det har inte gjorts några formella studier med ZALTRAP hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Kliniska data visar att ingen ändring i dosen av aflibercept behövs hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning. Det finns inga data angående administreringen av aflibercept till patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Det har inte gjorts några formella studier med ZALTRAP hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Kliniska data visar att ingen ändring i startdosen behövs hos patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning. Det finns endast begränsade data angående patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning; dessa patienter ska därför behandlas med försiktighet.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av ZALTRAP hos en pediatrik population med indikationen metastatisk kolorektalcancer.

Administreringssätt

ZALTRAP ska endast ges som en intravenös infusion under 1 timme. Outspätt ZALTRAP koncentrat ska inte ges som en intravenös "push"- eller bolusdos på grund av hyperosmolalitet (1000 mOsmol/kg). ZALTRAP får inte administreras som en intravitreal injektion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Varje injektionsflaska med koncentrat till infusionsvätska, lösning är endast för engångsbruk.

Försiktighetsåtgärder att vidta före hantering eller administrering av läkemedlet

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering och om infusionset för administrering se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot aflibercept eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Oftalmisk/intravitreal användning på grund hyperosmotiska egenskaper hos ZALTRAP (se avsnitt 4.4).

För kontraindikationer relaterade till FOLFIRI-innehåll (irinotekan, 5-FU och folinsyra), se respektive produktresumé.

4.4 Varningar och försiktighet

Blödning

En ökad blödningsrisk, inklusive allvarlig och ibland fatala fall av blödningar har rapporterats hos patienter som behandlats med aflibercept (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på gastrointestinal (GI) blödning eller annan allvarlig blödning. Aflibercept ska inte ges till patienter med allvarlig blödning (se avsnitt 4.2).

Trombocytopeni har rapporterats hos patienter som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI. Övervakning av fullständigt blodstatus inklusive trombocyter rekommenderas innan behandlingen påbörjas (baseline), före initieringen av varje cykel med aflibercept och närhelst det är kliniskt nödvändigt. Administrering av ZALTRAP/FOLFIRI ska inte ske förrän trombocytantalet är $\geq 75 \times 10^9/l$ (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinal perforation

Gastrointestinal perforation (GI) inklusive fatal GI perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med aflibercept (se avsnitt 4.8).

Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på GI perforation. Afliberceptbehandlingen ska avbrytas hos patienter som får GI perforation (se avsnitt 4.2).

Fistelbildning

Fistelbildning både gastrointestinalt (GI) och icke GI har inträffat hos patienter som behandlats med aflibercept (se avsnitt 4.8).

Afliberceptbehandling ska avbrytas hos patienter som utvecklar fistlar (se avsnitt 4.2).

Hypertoni

En ökad risk för hypertoni av grad 3- 4 (inklusive hypertoni och ett fall av essentiell hypertoni) har iakttagits hos patienter som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI (se avsnitt 4.8).

Känd hypertoni ska vara under adekvat kontroll innan man påbörjar behandling med aflibercept. Om hypertoni inte kan kontrolleras tillräckligt ska behandling med aflibercept inte påbörjas. Det rekommenderas att blodtrycket kontrolleras varannan vecka samt före varje behandling eller när det är kliniskt indicerat under behandlingen med aflibercept. Om hypertoni inträffar under afliberceptbehandlingen ska blodtrycket regleras med lämplig anihypertensiv behandling och blodtrycket ska kontrolleras regelbundet. Vid fall av återkommande medicinskt signifikant eller allvarlig hypertoni trots optimal behandling ska behandlingen med aflibercept avbrytas tills hypertoni är under kontroll och afliberceptdosen ska minskas till 2 mg/kg i följande cykler. Aflibercept ska sättas ut permanent om inte blodtrycket kan regleras med lämplig blodtrycksbehandling eller med dosreduktion av aflibercept eller om hypertensiv kris eller hypertensiv encefalopati inträffar (se avsnitt 4.2).

Hypertoni kan utlösa en underliggande kardiovaskulär sjukdom. Försiktighet ska iakttas vid behandling med ZALTRAP hos patienter med kliniskt signifikanta

cardiovaskulära sjukdomar som koronar arteriell sjukdom eller kongestiv hjärtsvikt i anamnesen. Patienter med kongestiv hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV) ska inte behandlas med ZALTRAP.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan ZALTRAP sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

Hjärtsvikt och minskad ejektionsfraktion

Hjärtsvikt och minskad ejektionsfraktion har rapporterats hos patienter som behandlats med Zaltrap. Regelbundna utvärderingar av vänsterkammarmfunktionen bör övervägas innan behandling påbörjas (vid baseline) och under behandling med Zaltrap. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symptom på hjärtsvikt och minskad ejektionsfraktion. Avbryt Zaltrapbehandlingen hos patienter som upplever hjärtsvikt och minskad ejektionsfraktion.

Trombotiska och emboliska händelser

Arteriell trombotisk händelse (ATE)

ATE (inkluderande övergående ischemisk attack, cerebrovaskulär händelse, angina pectoris, intrakardiell trombos, myokardiell infarkt, arteriell embolism och ischemisk kolit) har observerats hos patienter som behandlats med aflibercept (se avsnitt 4.8).

Afliberceptbehandling ska avslutas hos patienter som erfar en ATE (se avsnitt 4.2).

Venösa tromboemboliska händelser (VTE)

VTE inklusive djup ventrombos (DVT) och pulmonell embolism (sällan fatal) har rapporterats hos patienter som behandlats med aflibercept (se avsnitt 4.8).

ZALTRAP-behandling ska avbrytas hos patienter som utvecklar livshotande (grad 4) tromboemboliska händelser (inklusive pulmonell embolism) (se avsnitt 4.2).

Patienter med DVT av grad 3 ska ha antikoagulationsbehandling enligt klinisk praxis och afliberceptbehandlingen kan fortsätta. Om händelsen återkommer, trots antikoagulationsbehandling, ska afliberceptbehandlingen avbrytas. Patienter med tromboemboliska händelser av grad 3 eller lägre ska övervakas noggrant.

Proteinuri

Allvarlig proteinuri, nefrotiskt syndrom och trombotisk mikroangiopati (TMA) har iakttagits hos patienter som behandlats med aflibercept (se avsnitt 4.8).

Innan varje afliberceptadministrering ska protein i urinen kontrolleras med en urinsticka och/eller genom urinproteinkreatinin ratio (UPCR) för att övervaka utveckling eller försämring av proteinuri. Patienter med en mätsticka som visar $\geq 2+$ för protein eller med UPCR >1 eller ett protein/kreatinin ratio (PCR) >100 mg/mmol ska genomföra en 24 timmars urinuppsamling.

Administrering av aflibercept ska upphöra vid proteinuri ≥ 2 g/24 timmar och kan påbörjas igen när proteinuri är <2 g/24 timmar. Om det återkommer ska administrationen avbrytas tills <2 g/24 timmar och då reduceras dosen till 2 mg/kg. Afliberceptbehandling ska avbrytas hos patienter som utvecklar nefrotiskt syndrom eller TMA (se avsnitt 4.2).

Neutropeni och neutropena komplikationer

En högre incidens av neutropena komplikationer (febril neutropeni och neutropen infektion) har iakttagits hos patienter som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI (se avsnitt 4.8).

Övervakning av fullständig blodstatus (CBC) med differentialräkning rekommenderas innan behandlingen påbörjas (baseline) och före initieringen av varje cykel med aflibercept.

Administrering av ZALTRAP/FOLFIRI ska avvaktas till neutrofilvärdet är $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (se avsnitt 4.2). Terapeutisk användning av G-CSF vid första inträffade händelse av grad ≥ 3 neutropeni och sekundärprofylax kan övervägas hos patienter som har en ökad risk för neutropena komplikationer.

Diarré och dehydrering

En högre incidens av allvarlig diarré har setts hos patienter behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI (se avsnitt 4.8).

Dosmodifiering av FOLFIRI (se avsnitt 4.2), läkemedelsbehandling mot diarré och rehydrering ska ges vid behov.

Överkänslighetsreaktioner

I den pivotala studien på mCRC patienter har allvarliga överkänslighetsreaktioner rapporterats hos patienter som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI (se avsnitt 4.8).

I händelse av en allvarlig överkänslighetsreaktion (inklusive bronkospasm, dyspné, angioödem och anafylaxi) ska afliberceptbehandlingen avbrytas och nödvändiga medicinska åtgärder vidtas (se avsnitt 4.2).

Vid mild eller måttlig överkänslighetsreaktion mot ZALTRAP (inklusive rodnad, utslag, urtikaria och pruritus) ska afliberceptbehandlingen tillfälligt avbrytas till dess att reaktionen gått över. Behandling med kortikosteroider och/eller antihistaminer kan initieras om kliniskt indicerat. Förbehandling med kortikosteroider och/eller antihistaminer kan övervägas i följande cykler (se avsnitt 4.2). Försiktighet ska iakttas vid återbehandling av patienter med tidigare överkänslighetsreaktioner eftersom återkommande överkänslighetsreaktioner setts hos vissa patienter trots profylax, inklusive kortikosteroider.

Nedsatt sårhäkning

Aflibercept försämrar sårhäkningen i djurmodeller (se avsnitt 5.3).

Risk för nedsatt sårhäkning (såret går upp, anastomosläckage) har rapporterats med aflibercept (se avsnitt 4.8).

Aflibercept ska inte användas på minst 4 veckor före elektiv kirurgi.

Det rekommenderas att aflibercept inte ges på åtminstone 4 veckor efter en större operation och inte förrän operatonssåren läkt fullständigt. Vid mindre operationer så som placering av central venkater/port, biopsi och tandutdragning kan afliberceptbehandling ges/påbörjas igen när operatonssåret är helt läkt. Aflibercept ska avslutas hos patienter med nedsatt sårhäkning som kräver medicinsk behandling (se avsnitt 4.2).

Osteonekros i käken (ONJ)

Fall av ONJ har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med Zaltrap, av vilka flera tidigare eller samtidigt fått intravenös behandling med bisfosfonater, där ONJ är en identifierad risk. Försiktighet ska iakttas när Zaltrap och intravenösa bisfosfonater administreras samtidigt eller i följd. Invasiva tandingrepp är också en identifierad riskfaktor. En tandundersökning och lämplig förebyggande tandvård ska övervägas innan man påbörjar behandling med Zaltrap. Hos patienter som behandlas med Zaltrap och tidigare har fått eller får bisfosfonater intravenöst ska invasiva tandingrepp om möjligt undvikas (se avsnitt 4.8).

Posteriort reversibelt encefalopati syndrom (PRES)

PRES rapporterades inte i den pivotala Fas-III studien på mCRC patienter. I andra studier rapporterades PRES hos patienter med aflibercept som monoterapi och i kombination med andra kemoterapier (se avsnitt 4.8).

PRES kan visa sig genom förändringar i mental status, kramper, illamående, kräkning, huvudvärk eller synrubbnings. Diagnosen av PRES konfirmeras med magnetröntgen av hjärnan (MRI).

Afliberceptbehandlingen ska avbrytas hos patienter som utvecklar PRES (se avsnitt 4.2).

Äldre

Äldre patienter ≥ 65 år har en ökad risk för diarré, yrsel, asteni, viktnedgång och dehydrering. Noggrann övervakning rekommenderas för att snabbt upptäcka och behandla tecken och symtom på diarré och dehydrering och för att minska den potentiella risken (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Det finns endast begränsade data tillgängliga för patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning som behandlats med aflibercept. Ingen dosjustering krävs för aflibercept (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Funktionsstatus och komorbiditet

Patienter med funktionsstatus motsvarande ECOG ≥ 2 eller som har en signifikant komorbiditet kan ha en högre risk för sämre kliniskt resultat och ska övervakas noggrant för att upptäcka tidig klinisk försämring.

Intravitreal användning utanför indikationen

ZALTRAP är en hyperosmotisk lösning som inte är formulerad för att vara kompatibel med den intraoculära miljön. ZALTRAP ska inte administreras som en intravitreal injektion (se avsnitt 4.3).

ZALTRAP innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller upp till 22 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 1,1 % av det maximala dagliga intag av 2 g natrium som WHO rekommenderar för en vuxen.

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska namn och batchnummer för den administrerade produkten tydligt registreras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Populationsfarmakokinetiska analyser och jämförelser mellan studier visade inte på någon farmakokinetisk läkemedel-läkemedel interaktion mellan aflibercept och FOLFIRI kuren.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/kontraktion hos kvinnor

Fertila kvinnor ska rådas att inte bli gravida under ZALTRAP-behandlingen och ska informeras om den möjliga risken för fostret. Fertila kvinnor som behandlas med ZALTRAP måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och i 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data från användning av aflibercept hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Eftersom angiogenes är vitalt för fosterutvecklingen kan inhiberingen av angiogenes efter administrering av ZALTRAP resultera i negativa effekter på graviditeten. ZALTRAP ska endast användas om de potentiella fördelarna överväger den möjliga risken under graviditeten. Om patienten blir gravid under ZALTRAP-behandlingen ska hon informeras om den möjliga risken för fostret.

Amning

Inga studier har utförts för att utreda hur ZALTRAP påverkar mjölkproduktion, dess närvaro i bröstmjolk eller effekter på det ammande barnet.

Det är okänt om aflibercept utsöndras i bröstmjolk. En risk för barn som ammas kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från ZALTRAP-behandling efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Manlig och kvinnlig fertilitet blir troligen påverkad under behandlingen med aflibercept baserat på studier hos apor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ZALTRAP har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienten får symtom som påverkar synförmågan, koncentrations- eller reaktionsförmågan ska de rådas till att inte köra eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för ZALTRAP i kombination med FOLFIRI har utvärderats i en Fas-III studie hos 1216 patienter som tidigare behandlats mot metastatisk kolorektal cancer, av dessa behandlades 611 patienter med ZALTRAP 4 mg/kg varannan vecka (en cykel) och 605 patienter behandlades med placebo/FOLFIRI. Patienterna fick i medeltal 9 cykler med ZALTRAP/FOLFIRI behandling.

De vanligaste biverkningarna (alla grader, $\geq 20\%$ incidens) som rapporterades med åtminstone 2% högre incidens för ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med placebo/FOLFIRI, var i fallande frekvens, leukopeni, diarré, neutropeni, proteinuri, aspartataminotransferasstegring (ASAT), stomatit, trötthet, trombocytopeni, alaninaminotransferasstegring (ALAT), hypertoni, viktnedgång, minskad aptit, epistaxis, buksmärta, dysfoni, ökat serumkreatinin och huvudvärk (se Tabell 1).

De vanligaste rapporterade reaktionerna av grad 3-4 ($\geq 5\%$ incidens) rapporterades med åtminstone 2% högre incidens för ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med placebo/FOLFIRI var i fallande frekvens neutropeni, diarré, hypertoni, leukopeni, stomatit, trötthet, proteinuri och asteni (se Tabell 1).

De vanligaste biverkningarna som ledde till permanent avslutande av behandling hos $\geq 1\%$ av patienterna behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI var vaskulära sjukdomar (3,8%), inklusive hypertoni (2,3%), infektioner (3,4%), asteni/trötthet (1,6%, 2,1%), diarré (2,3%), dehydrering (1%), stomatit (1,1%), neutropeni (1,1%), proteinuri (1,5%) och pulmonell embolism (1,1%).

Summering i tabellformat över biverkningar

Biverkningar och laboratorieavvikelse som rapporterats hos patienter som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med patienter som behandlats med placebo/FOLFIRI är listade i Tabell 1 enligt MedDRA-terminologin (organklass och frekvens). Biverkningarna i Tabell 1 är definierade som antingen kliniska biverkningar eller som laboratorieavvikelse med $\geq 2\%$ högre incidens (alla grader) i behandlingsgruppen med aflibercept i jämförelse med den placebobehandlade gruppen i mCRC-studien, inklusive de som inte nådde dessa tröskelvärden men var i enlighet med anti-VEGF-klassen och som sågs i studier med aflibercept. Intensiteten hos biverkningarna är klassificerade enligt NCI CTC version 3.0 (grad $\geq 3 = G \geq 3$). Biverkningarna presenteras inom varje organsystem efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenser för biverkningar definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1- Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI från mCRC studien

Organklass	Biverkning	
	Alla grader	Grad ≥ 3
Frekvens		
Infektioner och infestationer		
Mycket vanliga	Infektion (1)	Infektion (1)

Organklass Frekvens	Biverkning	
	Alla grader	Grad ≥ 3
Vanliga	Neutropen infektion/sepsis (1) Urinvägsinfektion Nasopharyngit	Neutropen infektion/sepsis (1)
Mindre vanliga		Urinvägsinfektion
Blod och lymfsystemet		
Mycket vanliga	Leukopeni (2) Neutropeni (1),(2) Trombocytopeni (2)	Leukopeni (2) Neutropeni (2)
Vanliga	Febril neutropeni	Febril neutropeni Trombocytopeni (2)
Immunsystemet		
Vanliga	Överkänslighet (1)	
Mindre vanliga		Överkänslighet (1)
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga	Minskad aptit Viktminskning	
Vanliga	Dehydrering (1)	Dehydrering (1) Minskad aptit Viktminskning
Hjärtat		
Mindre vanliga	<u>Hjärtsvikt</u>	
Sällsynta	<u>Minskad ejektionsfraktion</u>	
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga	Huvudvärk	
Vanliga		Huvudvärk
Mindre vanliga	PRES (1),(4)	PRES (1),(4)
Blodkärl		
Mycket vanliga	Hypertoni (1) Blödning (1)	Hypertoni
Vanliga	Arteriell tromboembolism (1) Venös tromboembolism (1)	Arteriell tromboembolism (1) Venös tromboembolism (1) Blödning (1)
Ingen känd frekvens	Aneurysmer och arteriella dissektioner	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Mycket vanliga	Dyspné Epistaxis Dysfoni	
Vanliga	Svalgsmärta Rinorré	

Organklass	Biverkning	
	Alla grader	Grad ≥ 3
Frekvens		
Mindre vanliga		Dyspné Epistaxis Dysfoni Svalgsmärta
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	Diarrée (1) Stomatit Buksmärta Övre buksmärta	Diarré (1) Stomatit
Vanliga	Rektal blödning Fistel (1) Aftös stomatit Hemorroider Proktalgi Tandvärk	Buksmärta Övre buksmärta
Mindre vanlig	GI perforation (1)	GI perforation (1) Rektal blödning Fistel (1) Aftös stomatit Proktalgi
Lever och gallvägar		
Mycket vanliga	Ökad ASAT (2) Ökad ALAT (2)	
Vanliga		Ökad ASAT (2) Ökad ALAT (2)
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga	Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi)	
Vanliga	Hyperpigmenteringen av huden	Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi)
Mindre vanliga	Nedsatt sårhäkning (1)	Nedsatt sårhäkning (1)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Mindre vanliga	Osteonekros i käken (ONJ)	
Njurar och urinvägar		
Mycket vanliga	Proteinuri (1),(3) Ökad halt serumkreatinin	
Vanliga		Proteinuri (1),(3)
Mindre vanliga	Nefrotiskt syndrom (1) Trombotisk mikroangiopati (1)	Nefrotiskt syndrom (1) Trombotisk mikroangiopati (1)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Mycket vanliga	Asteniska symtom	Asteniska symtom

Organklass Frekvens	Biverkning	
	Alla grader	Grad ≥ 3
Observera: Biverkningarna är rapporterade enligt MedDRA version MEDDRA13.1 och klassificerade enligt NCI CTC version 3.0 (1) Se "Beskrivning av utvalda biverkningar" i detta avsnitt (2) Baserat på laboratorievärden (procentsatser gjorda på patienter med laboratoriebedömningar) (3) Sammanställning av kliniska- och laboratoriedata (4) Inte rapporterat i mCRC-studien; PRES var dock rapporterat hos patienter i andra studier med afliberceptbehandling som monoterapi och i kombination med andra kemoterapier än FOLFIRI.		

I den pivotala mCRC- studien inträffade anemi, illamående, kräkning, förstoppning, alopeci, ökning av alkaliska fosfataser och hyperbilirubinemi hos $\geq 20\%$ av patienterna. Dessa biverkningar var jämförbara mellan grupperna och skillnaden mellan grupperna översteg inte incidensen med $\geq 2\%$ för ZALTRAP/FOLFIRI behandlingen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningar

Patienter behandlade med ZALTRAP har en ökad risk för blödning, inklusive allvarlig blödning och ibland fatala blödningshändelser. I den pivotala studien på mCRC patienter rapporterades blödning (alla grader) hos 37,8% av patienterna behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med 19,0% av patienterna behandlade med placebo/FOLFIRI. Den vanligaste rapporterade formen av blödning var mindre, epistaxis (grad 1-2), vilket inträffade hos 27,7% av patienterna behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI. Blödning av grad 3-4, inklusive GI blödning, hematuri och postoperativ blödning rapporterades hos 2,9% av patienterna som fick ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med 1,7% som fick placebo/FOLFIRI. Allvarlig intrakraniell blödning och lungblödning/hemoptys inklusive fatala händelser har inträffat hos patienter som fått ZALTRAP i andra studier (se avsnitt 4.4).

Gastrointestinal perforation

GI perforation inklusive fatal GI perforering har rapporterats hos patienter som behandlats med ZALTRAP. I den pivotala studien på mCRC patienter rapporterades GI perforation (alla grader) hos 3 av 611 patienter (0,5%) som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI och hos 3 av 605 patienter (0,5%) som behandlats med placebo/FOLFIRI. Fall av GI perforation av grad 3-4 inträffade hos alla 3 patienter (0,5%) behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI och hos 2 patienter (0,3%) behandlade med placebo/FOLFIRI. För de tre Fas-III, placebokontrollerade studierna (kolorektal-, pankreas- och lungcancerpopulationer) var incidensen av GI perforation (alla grader) 0,8% hos patienter behandlade med ZALTRAP och 0,3% hos patienter behandlade med placebo. GI perforation av grad 3-4 inträffade hos 0,8% av patienterna som behandlats med ZALTRAP och hos 0,2% av patienterna som behandlats med placebo (se avsnitt 4.4).

Fistelbildning

Fistelbildning som omfattar både GI och icke-GI lokalisationer har inträffat hos patienter behandlade med ZALTRAP. Fistlar (anala, enterovesikala, enterokutana, kolovaginala, intestinala) rapporterades hos 9 av 611 patienter (1,5%) behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI och 3 av 605 patienter (0,5%) behandlade med placebo/FOLFIRI i pivotalstudien av mCRC patienter. Gastrointestinal fistelbildning av grad 3 inträffade hos 2 patienter som behandlats med ZALTRAP (0,3%) och hos 1 placebobehandlad patient (0,2%). För de tre Fas-III, placebokontrollerade studierna (kolorektal-, pankreas- och lungcancer populationerna) var incidensen av fistlar (alla grader) 1,1% hos patienter som behandlats med ZALTRAP och 0,2% hos patienter som behandlats med placebo. Fistlar av grad 3-4 inträffade hos 0,2% av patienterna behandlade med ZALTRAP och 0,1% av patienterna som behandlats med placebo (se avsnitt 4.4).

Hypertoni

Hypertoni (alla grader) rapporterades hos 41,2 % av patienterna behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI och 10,7% av patienterna som behandlats med placebo/FOLFIRI i den pivotala studien på mCRC patienter. En ökad risk för hypertoni av grad 3-4 (inklusive hypertoni och ett fall av essentiell

hypertoni) har observerats hos patienter som fått ZALTRAP/FOLFIRI. Hypertoni av grad 3 (vilket kräver justering av aktuell antihypertonibehandling eller behandling med mer än ett läkemedel) rapporterades hos 1,5% av patienterna som behandlats med placebo/FOLFIRI och hos 19,1% hos patienterna behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI. Hypertoni av grad 4 (hypertensiv kris) rapporterades hos 1 patient (0,2%) som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI. Bland de patienter som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI som utvecklade en hypertoni av grad 3-4 debuterade det för 54% under de två första behandlingscyklerna (se avsnitt 4.4).

Trombotiska och emboliska händelser

Arteriella tromboemboliska händelser

I den pivotala studien på mCRC patienter rapporterades ATE (inklusive övergående ischemisk attack, cerebrovasculära händelser, angina pectoris, intrakardiell trombos, myokardiell infarkt, arteriell embolism och ischemisk kolit) hos 2,6% av patienterna som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI och hos 1,5 % av patienterna som behandlats med placebo/FOLFIRI. Händelser av grad 3-4 inträffade hos 11 patienter (1,8%) behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI och 3 patienter (0,5%) behandlade med placebo/FOLFIRI. För de tre Fas-III, placebokontrollerade studierna (kolorektal-, pankreas- och lungcancerpopulationer) var incidensen av ATE (alla grader) 2,3% hos patienter behandlade med ZALTRAP och 1,7% hos patienter som behandlats med placebo. ATE av grad 3-4 inträffade hos 1,7% av patienterna behandlade med ZALTRAP och hos 1,0% av patienterna behandlade med placebo (se avsnitt 4.4).

Venösa tromboemboliska händelser

VTE inkluderar djup ventrombos och pulmonell embolism. I den pivotala studien på mCRC patienter inträffade VTE av alla grader hos 9,3% av patienterna behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI och hos 7,3% av patienterna behandlade med placebo/FOLFIRI. VTE av grad 3-4 inträffade hos 7,9% av patienterna som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI och hos 6,3 % hos patienterna som behandlats med placebo/FOLFIRI.

Pulmonell embolism inträffade hos 4,6% av patienterna som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI och hos 3,5 % av patienterna som behandlats med placebo/FOLFIRI. För de tre Fas-III, placebokontrollerade studierna (kolorektal-, pankreas- och lungcancerpopulationer) var incidensen av VTE av alla grader 7,1% för patienter behandlade med ZALTRAP och 7,1% hos patienter behandlade med placebo.

Proteinuri

I den pivotala studien på mCRC patienter rapporterades proteinuri (sammanställt från kliniska data och laboratoriedata) hos 62,2% av patienterna som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med 40,7% av patienterna som behandlats med placebo/FOLFIRI. Proteinuri av grad 3-4 inträffade hos 7,9% av patienterna som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med 1,2% av patienterna som behandlats med placebo/FOLFIRI. Nefrotiskt syndrom inträffade hos 2 patienter (0,5%) som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med ingen av de patienter som behandlats med placebo/FOLFIRI. En patient som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI som hade proteinuri och hypertoni fick diagnosen trombotisk mikroangiopati (TMA). För de tre Fas-III, placebokontrollerade studierna (kolorektal-, pankreas- och lungcancerpopulationer) var incidensen av nefrotiskt syndrom 0,5% hos patienterna med ZALTRAP och 0,1 % hos patienterna behandlade med placebo (se avsnitt 4.4).

Neutropeni och neutropena komplikationer

I den pivotala studien på mCRC patienter rapporterades neutropeni (alla grader) hos 67,8% av patienterna som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI och hos 56,3% av patienterna behandlade med placebo/FOLFIRI. Neutropeni av grad 3-4 observerades hos 36,7 % av patienterna som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med 29,5% av patienter som behandlats med placebo/FOLFIRI. Den vanligast förekommande neutropena komplikationen av grad 3-4 var febril neutropeni hos 4,3% av patienterna behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med 1,7% av patienterna behandlade med placebo/FOLFIRI. Neutropena infektioner/sepsis av grad 3-4 inträffade hos 1,5% av patienterna behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI och hos 1,2% av patienterna behandlade med placebo/FOLFIRI (se avsnitt 4.4).

Infektioner

Infektioner inklusive urinvägsinfektion, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, pneumoni, kateterinfektion och tandinfektion inträffade med en högre frekvens hos patienter som fått ZALTRAP/FOLFIRI (alla grader: 46,2%; grad 3-4: 12,3% än hos patienter som fått placebo/FOLFIRI (alla grader: 32,7%; grad 3-4: 6,9%).

Diarré och dehydrering

I den pivotala studien på mCRC patienter observerades diarré (alla grader) hos 69,2% av patienterna som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI och hos 56,5% av patienterna behandlade med placebo/FOLFIRI. Dehydrering (alla grader) observerades hos 9,0% av patienterna behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI och hos 3,0 % av patienterna behandlade med placebo/FOLFIRI.

Diarré av grad 3-4 rapporterades hos 19,3% av patienterna behandlade med ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med 7,8% av patienterna behandlade med placebo/FOLFIRI. Dehydrering av grad 3-4 rapporterades hos 4,3 % av patienterna som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med 1,3% av patienterna som behandlats med placebo/FOLFIRI (se avsnitt 4.4).

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos 0,3% av de patienter som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI och hos 0,5% av patienter som behandlats med placebo/FOLFIRI i den pivotala studien på mCRC patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt sårhäkning

Behandling med ZALTRAP är förknippat med risk för nedsatt sårhäkning (såret går upp, anastomos läckage). I den pivotala studien på mCRC patienter rapporterades nedsatt sårhäkning hos 3 patienter (0,5%) som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI och 5 patienter (0,8%) som behandlats med placebo/FOLFIRI. Nedsatt sårhäkning av grad 3 rapporterades hos 2 patienter (0,3%) som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI och hos ingen av de patienter som behandlats med placebo/FOLFIRI. För de tre Fas-III, placebokontrollerade studierna (kolorektal-, pankreas- och lungcancerpopulationer) var incidensen av nedsatt sårhäkning (alla grader) 0,5% hos patienter som behandlats med ZALTRAP och 0,4% hos patienter som behandlats med placebo. Nedsatt sårhäkning av grad 3-4 inträffade hos 0,2% av patienterna behandlade med ZALTRAP och hos ingen av patienterna som behandlats med placebo (se avsnitt 4.4).

Posteriort encefalopati syndrom (PRES)

PRES har inte rapporterats i den pivotala Fas-III-studien på mCRC patienter. I andra studier rapporterades PRES hos patienter som behandlats med enbart ZALTRAP (0,5%) och i kombination med andra kemoterapier (se avsnitt 4.4).

Ytterligare biverkningar och laboratorieavvikelser som rapporterats med $\geq 5\%$ skillnad (alla grader) hos patienter som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med placebo/FOLFIRI

Följande biverkningar och laboratorieavvikelser rapporterades med en $\geq 5\%$ skillnad (alla grader) hos patienter som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med placebo/FOLFIRI (i fallande frekvens): leukopeni (alla grader 78,3% kontra 72,4%; grad 3-4: 15,6% kontra 12,2%), ökade ASAT (alla grader: 57,5% kontra 50,2%; grad 3-4: 3,1% kontra 1,7%), stomatit (alla grader: 50,1% kontra 32,9%; grad 3-4: 12,8% kontra med 4,6%), trötthet (alla grader: 47,8% kontra 39,0%; grad 3-4: 12,6% kontra 7,8%), trombocytopeni (alla grader: 47,4% kontra 33,8%; grad 3-4: 3,3% kontra 1,7%), ökade ALAT (alla grader: 47,3% kontra 37,1%; grad 3-4: 2,7 % kontra 2,2%), minskad aptit (alla grader: 31,9% kontra 23,8%; grad 3-4: 3,4% kontra 1,8%), viktnedgång (alla grader: 31,9% kontra 14,4%; grad 3-4: 2,6% kontra 0,8%), dysfoni (alla grader: 25,4% kontra 3,3%; grad 3-4: 0,5% kontra 0), huvudvärk (alla grader: 22,3% kontra 8,8%; grad 3-4: 1,6% kontra 0,3%), asteni (all grader 18,3% kontra 13,2%; grad 3-4: 5,1% kontra 3,0%), Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi) (alla grader 11,0% kontra 4,3%; grad 3-4: 2,8% kontra 0,5%) och hud hyperpigmentering (alla grader: 8,2% kontra 2,8%; grad 3-4: 0 kontra 0).

Pediatrisk population

Säkerheten hos barn och ungdomar har inte fastställts.

Annan särskild population

Äldre

Av de 611 patienter som behandlats med ZALTRAP/FOLFIRI i den pivotala studien på mCRC patienter var 172 stycken (28,2%) i åldern ≥ 65 och < 75 och 33 stycken (5,4%) ≥ 75 . Äldre människor (≥ 65 års ålder) hade en högre benägenhet att få biverkningar. Incidensen av diarré, yrsel, asteni, viktnedgång och dehydrering ökade med $\geq 5\%$ hos äldre människor jämfört med yngre patienter. Äldre människor ska övervakas noggrant med avseende på utveckling av diarré och möjlig dehydrering (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter som får ZALTRAP var biverkningarna hos patienter med mild nedsatt njurfunktion vid baseline i tre Fas-III placebo kontrollerade kliniska studier (N = 352) jämförbara med de hos patienter utan njurfunktionsnedsättning (N = 642). Ett begränsat antal patienter (N = 49) med måttlig/svår njurfunktionsnedsättning vid baseline behandlades med ZALTRAP. Hos dessa patienter var icke njurrelaterade händelser generellt jämförbara mellan patienter med njurfunktionsnedsättning och de utan njurfunktionsnedsättning, förutom att en $> 10\%$ högre incidens för dehydrering (alla grader) noterades (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet

Som med alla terapeutiska proteiner, finns det en potential för immunogenicitet med ZALTRAP.

Som för alla kliniska onkologistudier finns en liknande incidens av låga halter av neutraliserande antikroppar (ADA) (post baseline) i ADA-analyser som observerades i både patienter behandlade med placebo och ZALTRAP (3,3 och 3,8 % vardera). Höga halter av neutraliserande antikroppar mot aflibercept upptäcktes inte hos någon patient. Hos sju (17) patienter som behandlats med ZALTRAP (1,6%) och två (2) placebobehandlade patienter (0,2%) utföll analys av neutraliserande antikroppar positivt.

Positiva resultat i ADA analyser observerades i högre grad hos patienter som behandlats med placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4%)] jämfört med ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5%)] i den pivotala studien på mCRC patienter. Positiva resultat vad gäller neutraliserande antikroppar i den pivotala studien på mCRC patienter var också högre hos patienter som behandlats med placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38%)] jämfört med ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19%)]. Man såg ingen påverkan på aflibercepts farmakokinetiska profil hos patienter som var positiva i immunogenicitets analyser.

Under förutsättning att liknande ADA analyser sågs hos patienter som behandlats med placebo eller med ZALTRAP, är det sannolikt att den faktiska incidensen av immunogenicitet med ZALTRAP baserad på dessa analyser överskattats.

Immunogenicitetsdata är mycket beroende av känsligheten och specificiteten hos analysen. Dessutom kan den observerade incidensen av neutraliserande antikroppar i en analys påverkas av flera faktorer som provhantering, tidpunkt för provtagning, samtidig annan läkemedelsbehandling och underliggande sjukdom. På grund av detta kan det vara missvisande att jämföra incidensen av neutraliserande antikroppar hos ZALTRAP med incidensen av neutraliserande antikroppar hos andra produkter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen information angående säkerheten med aflibercept vid doser som överstiger 7 mg/kg varannan vecka eller 9 mg/kg var tredje vecka. De vanligast observerade biverkningarna vid dessa doser var desamma som för den terapeutiska dosen.

Det finns ingen specifikt antidot mot överdosering av ZALTRAP. Fall av överdosering bör hanteras genom stödjande åtgärder särskilt vad gäller övervakning och behandling av hypertoni och proteinuri. Patienten bör kvarstå under medicinsk övervakning för att övervaka eventuella biverkningar (se avsnitt 4.8).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XX44

Verkningsmekanism

Vaskulär endotelial tillväxtfaktor A och B (VEGF-A, VEGF-B) och placentalt tillväxtfaktor (PlGF) är medlemmar av VEGF-familjen av angiogenetiska faktorer som kan fungera som potenta mitogena, kemotaktiska och vaskulära permeabilitets faktorer för endotelceller. VEGF-A verkar via två receptor tyrosinkinaser, VEGFR-1 och VEGFR-2 som finns på ytan av endotelceller. PlGF och VEGF-B binder endast till VEGFR-1 som också förekommer på ytan av leukocyter. Överdriven aktivering av dessa receptorer av VEGF-A kan leda till patologisk neovaskularisation och överdriven vaskulär permeabilitet. PlGF är också kopplad till patologisk neovaskularisation och rekrytering av inflammatoriska celler till tumörer.

Aflibercept, även känd som VEGF TRAP i den vetenskapliga litteraturen, är ett rekombinant fusionsprotein bestående av VEGF-bindande delar från extracellulära domäner av de humana VEGF-receptorerna 1 och 2 fusionerade med Fc-delen av den humana IgG1. Aflibercept framställs genom rekombinant DNA-teknologi i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO), ”K-1 mammalian expression system”. Aflibercept är ett dimeriskt glykoprotein med en molekylvikt på 97 kilodalton (kDa) och innehåller glykosylering som utgör ytterligare 15% av den totala molekylmassan, vilket resulterar i en total molekylvikt på 115 kDa.

Aflibercept fungerar som en löslig decoy-receptor som binder till VEGF-A, med högre affinitet än dess ursprungliga receptorer, liksom de relaterade liganderna PlGF och VEGF-B. Genom att agera som en ligandfälla, förhindrar aflibercept bindning av endogena ligander till deras korresponderande receptorer och blockerar därigenom receptormedierad signalering.

Aflibercept blockerar aktivering av VEGF receptorer och proliferation av endotelceller, vilket hämmar tillväxten av nya blodkärl som försörjer tumörer med syre och näringsämnen.

Aflibercept binder till humant VEGF-A (jämvikt dissociationskonstant K_D på 0,5 pM för VEGF-A₁₆₅ och 0,36 pM för VEGF-A₁₂₁), till human PlGF (K_D på 39 pM för PlGF-2), och till humant VEGF-B (K_D på 1,92 pM) för att bilda ett stabilt, inert komplex som inte har påvisbar biologisk aktivitet.

Farmakodynamisk effekt

Administrering av aflibercept till möss med xenotransplanterade eller allotransplanterade tumörer hindrade tillväxten av olika cancertyper.

Klinisk effekt och säkerhet

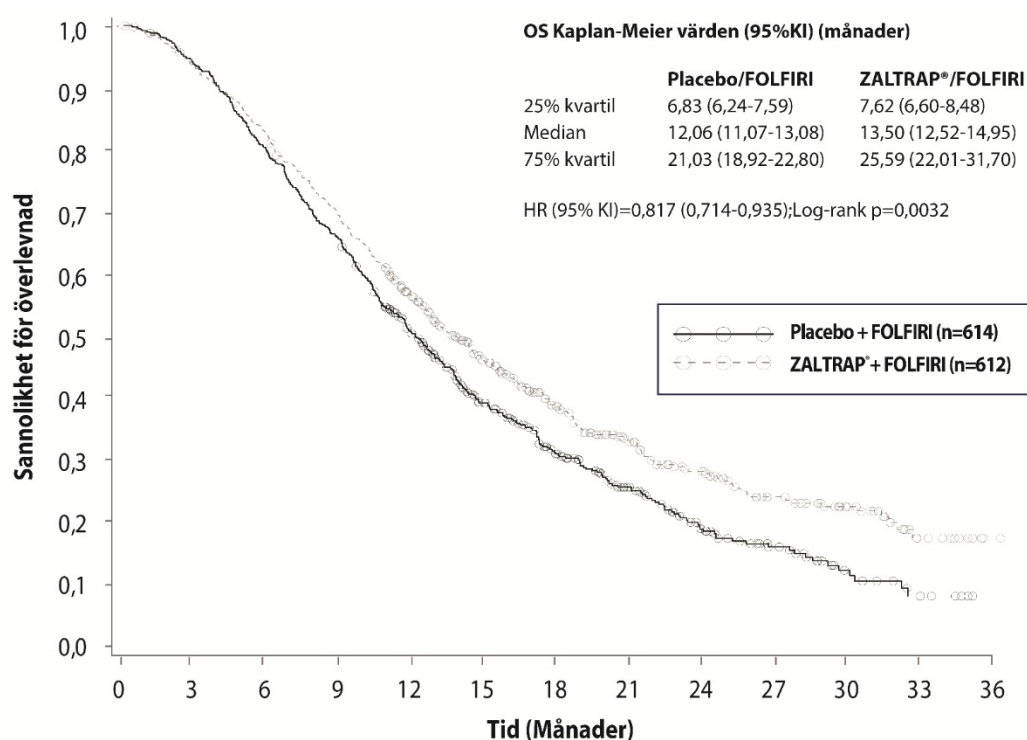
Effekt och säkerhet av ZALTRAP utvärderades i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie hos patienter med metastaserande kolorektal cancer som tidigare hade behandlats med en oxaliplatin-baserad behandling med eller utan föregående behandling med bevacizumab. Totalt 1226 patienter var randomiserade (1:1) att få antingen ZALTRAP (N = 612; 4 mg/kg som en 1 timmes intravenös infusion dag 1) eller placebo (N = 614), i kombination med 5-fluorouracil och irinotekan

[FOLFIRI: irinotekan 180 mg/m² som en intravenös infusion under 90 minuter och 400 mg/m² folinsyra (dl racemisk) som intravenös infusion under 2 timmar vid samma tidpunkt dag 1 med hjälp av en grenad slang följt av 5-FU 400 mg/m² som intravenös bolus, följt av 5-FU 2400 mg/m² som en kontinuerlig intravenös infusion under 46 timmar]. Båda armarnas behandlingscykler upprepas varannan vecka. Patienterna behandlades tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Det primära effektmåttet var total överlevnad. Valet av behandling var stratifierad med hjälp av funktionsstatus motsvarande ECOG (0 kontra 1 kontra 2) och tidigare behandling med bevacizumab (ja eller nej).

Demografin var väl balanserad mellan behandlingsarmarna (ålder, ras, funktionsstatus motsvarande ECOG och tidigare behandling med bevacizumab). Av de 1226 patienterna som var randomiserade i studien var medianåldern 61 år, varav 58,6% var män, 97,8% hade en baseline på funktionsstatus (FS) motsvarande ECOG 0 eller 1 och 2,2% en baseline på funktionsstatus motsvarande ECOG 2. Bland de 1226 randomiserade patienterna hade 89,4% och 90,2% av patienterna som behandlats med vardera placebo/FOLFIRI och ZALTRAP/FOLFIRI fått föregående oxaliplatinbaserad kemoterapi i de metastaserande/avancerade fallen. Ungefär 10% av patienterna (10,4 % och 9,8 % av patienterna behandlade med antingen placebo/FOLFIRI eller ZALTRAP/FOLFIRI) som fått föregående oxaliplatinbaserad adjuvant kemoterapi progredierade på eller inom 6 månader efter slutförandet av adjuvant kemoterapi. Oxaliplatinbaserad behandling administrerades i kombination med bevacizumab hos 373 patienter (30,4%).

Övergripande resultat angående effekt för ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med placebo/FOLFIRI sammanfattas i Bild 1 och Tabell 2

Bild 1 – Total överlevnad (månader) – Kaplan-Meier-kurvor för behandlingsgrupper – ITT population



Antal patienter							
Placebo	614	485	286	131	51	14	
ZALTRAP*	612	498	311	148	75	33	
Sannolikhet för överlevnad (%)							
Placebo		79,1	50,3	30,9	18,7	12,0	
ZALTRAP*		81,9	56,1	38,5	28,0	22,3	

Tabell 2 - Huvudsakliga effektmått^a – ITT population

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
OS		
Antal dödsfall n (%)	460 (74,9%)	403 (65,8%)
Median total överlevnad (95% KI) (månader)	12,06 (11,07 till 13,08)	13,50 (12,52 till 14,95)
Stratifierat hazard ratio (95% KI)	0,817 (0,714 till 0,935)	
Stratifierad log-rank test p-värde	0,0032	
PFS^b		
Antal händelser, n (%)	454 (73,9%)	393 (64,2%)
Median PFS (95% KI) (månader)	4,67 (4,21 till 5,36)	6,90 (6,51 till 7,20)
Stratifierat hazard ratio (95% KI)	0,758 (0,661 till 0,869)	
Stratifierad log-rank test p-värde	0,00007	
Total svarsfrekvens (CR+PR) (95% KI) (%) ^c	11,1 (8,5 till 13,8)	19,8 (16,4 till 23,2)
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p-värde	0,0001	

^a Stratifierat på funktionsstatus motsvarande ECOG (0 kontra 1 kontra 2) och tidigare behandling med bevacizumab (ja eller nej).

^b PFS (baserat på tumörvärdering enligt IRC): Signifikant tröskelvärde är satt till 0,0001

° Övergripande svarsfrekvens enligt IRC

Analysen OS och PFS genom stratifieringsfaktorer utfördes. En numerärt lägre behandlingseffekt vad gäller total överlevnad (OS) med ZALTRAP/FOLFIRI rapporterades för patienter som tidigare använt bevacizumab jämfört med patienter som inte tidigare använt bevacizumab utan några tecken på heterogenitet vad gäller behandlingseffekten (inget signifikant interaktionstest). Resultat när man tidigare använt bevacizumab är summerade i Tabell 3.

Tabell 3 - OS och PFS med föregående bevacizumab behandling^a – ITT population

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
OS		
Patienter med föregående bevacizumab (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Median OS (95% KI) (månader)	11,7 (9,96 till 13,77)	12,5 (10,78 till 15,47)
Hazard ratio (95% KI)	0,862 (0,676 till 1,100)	
Patienter utan föregående bevacizumab (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Median OS (95% KI) (månader)	12,4 (11,17 till 13,54)	13,9 (12,72 till 15,64)
Hazard ratio (95% KI)	0,788 (0,671 till 0,925)	
PFS		
Patienter med föregående bevacizumab (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Median PFS (95% KI) (månader)	3,9 (3,02 till 4,30)	6,7 (5,75 till 8,21)
Hazard ratio (95% KI)	0,661 (0,512 till 0,852)	
Patienter utan föregående bevacizumab (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Median PFS (95% KI) (månader)	5,4 (4,53 till 5,68)	6,9 (6,37 till 7,20)
Hazard ratio (95% KI)	0,797 (0,679 till 0,936)	

^a Som fastställt via IVRS

Analysen angående funktionsstatus för OS och PFS med ECOG PS utfördes också. Hazardratiet (95% KI) vad gäller total överlevnad var 0,77 (0,64 till 0,93) för funktionsstatus motsvarande ECOG 0 och 0,87 (0,71 till 1,06) motsvarande funktionsstatus ECOG 1.

Hazardratiet (95%KI) av progressionsfri överlevnad var 0,76 (0,63 till 0,91) för funktionsstatus motsvarande ECOG 0 och 0,75 (0,61 till 0,92) för funktionsstatus motsvarande ECOG 1.

Posthoc analyser som exkluderar patienter som progredierade under eller inom 6 månader efter adjuvant terapi med eller utan bevacizumabbehandling är summerade i tabell 4.

Tabell 4 – Post-hoc analyser som utesluter adjuvanta patienter^{a,b}

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Patienter med tidigare bevacizumab uteslutande adjuvant endast (n (%))	179 (32,5%)	177 (32,1%)
Median OS (95% KI) (månader)	11,7 (9,66 till 13,27)	13,8 (11,01 till 15,87)
Hazard ratio (95% KI)	0,812 (0,634 till 1,042)	
Median PFS (95% KI) (månader)	3,9 (3,02 till 4,30)	6,7 (5,72 till 8,21)
Hazard ratio (95% KI)	0,645 (0,498 till 0,835)	
Patienter utan tidigare bevacizumab uteslutande adjuvant endast (n (%))	371 (67,5%)	375 (67,9%)
Median overall survival (95% KI) (månader)	12,4 (11,17 till 13,54)	13,7 (12,71 to 16,03)
Hazard ratio (95% KI)	0,766 (0,645 till 0,908)	
Median PFS (95% KI) (månader)	5,3 (4,50 till 5,55)	6,9 (6,24 till 7,20)
Hazard ratio (95% KI)	0,777 (0,655 till 0,921)	

^a Som bestämts per IVRS

^b OS i ITT population exklusive patienter som progredierat under eller inom 6 månader efter adjuvant terapi, visat som ett HR (95% KI) för 0,78 (0,68 till 0,90) [median OS (95% KI) med Placebo/FOLFIRI 11,9 månader (10,88 till 13,01) och ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 månader (12,68 till 15,44)]

Andra subgruppsanalyser för total överlevnad och progressionsfri överlevnad enligt ålder (<65; ≥65), kön, närvaro av endast levermetastaser, föregående hypertoni och antal involverade organ visade att behandlingseffekten var till fördel för ZALTRAP/FOLFIRI jämfört med placebo/FOLFIRI.

I subgruppsanalyser av total överlevnad, observerades en fördel som var konsekvent för hela populationen hos patienter < 65 år och ≥65 år som fick ZALTRAP/FOLFIRI.

Undersökande biomarköranalyser genomfördes i VELOUR studien omfattande RAS-analyser av mutationsstatus hos 482 av 1226 patienter (n=240 aflibercept; 242 placebo). Hos patienter med RAS vildtyp tumörer var HR (95% KI) för OS 0,7 (0,5-1,0) med en median OS på 16 månader för patienter som behandlats med aflibercept och 11,7 månader för de patienter som behandlades med placebo. Motsvarande data från patienter med RAS muterade tumörer visade en HR för OS på 0,9 (0,7-1,2) med en median på 12,6 och 11,2 månader för aflibercept respektive placebo. Dessa data är undersökande och den statistiska interaktionstestet var icke-signifikant (brist på bevis för heterogenitet i behandlingseffekt mellan RAS vildtyp och RAS muterade subgrupper).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ZALTRAP för alla grupper av den pediatrika populationen för adenocarcinom i kolon och rektum (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaper som beskrivs nedan härrör till stor del från populationsfarmakokinetiska analyser från 1507 patienter med olika typer av avancerade maligniteter.

Absorption

I prekliniska tumörmodeller korrelerade biologiskt aktiva doser av aflibercept med de som behövs för att producera cirkulerande koncentrationer av fritt aflibercept som är högre än VEGF-bundet aflibercept. Koncentrationer av cirkulerande VEGF-bundet aflibercept ökar med afliberceptdosen tills de flesta tillgängliga VEGF är bundna. Ytterligare ökning av afliberceptdosen resulterade i dosrelaterade öknings av koncentrationen fritt cirkulerande aflibercept men endast en liten ytterligare ökning i den VEGF-bundna afliberceptkoncentrationen.

Hos patienter administrerades Zaltrap med dosen 4 mg/kg intravenöst varannan vecka vilket gav ett överskott av cirkulerande fritt aflibercept jämfört med VEGF-bundet aflibercept.

Vid den rekommenderade behandlingsdosen på 4 mg/kg varannan vecka, var koncentrationen av fritt aflibercept nära steady-state nivåerna vid andra behandlingscykeln med ingen väsentlig ackumulering (ackumulationsration på 1,2 vid steady-state jämfört med den första administrationen).

Distribution

Distributionsvolymen av fritt aflibercept vid steady state är cirka 8 liter.

Biotransformation

Inga metabolismstudier har utförts med aflibercept eftersom det är ett protein. Aflibercept förväntas degradera till små peptider och individuella aminosyror.

Eliminering

Fritt aflibercept elimineras främst genom bindning till endogen VEGF genom att bilda ett stabilt, inaktivt komplex. Som med andra stora proteiner förväntas både fritt och bundet aflibercept att elimineras mer långsamt genom andra biologiska mekanismer, såsom proteolytisk katabolism. Vid högre doser än 2 mg/kg var clearance av fritt aflibercept ungefär 1,0 L/dag med en terminal halveringstid på 6 dagar.

Protein med hög molekylvikt elimineras inte renalt och därför förväntas den renala eliminationen av aflibercept vara minimal.

Linjäritet/icke-linjäritet

I överensstämmelse med målmedierad läkemedelsdisposition uppvisar fritt aflibercept en snabbare (icke linjär) clearance vid doser under 2 mg/kg sannolikt på grund av hög bindningsaffinitet av aflibercept till endoget VEGF. Linjär clearance har observerats i dosintervallet 2 till 9 mg/kg sannolikt på grund av icke mättnadsbara biologiska mekanismer för eliminering som proteinkatabolism.

Övrig särskild population

Åldre

Det var ingen skillnad på grund av ålder vad gäller farmakokinetiken av fritt aflibercept.

Ras

Ingen effekt på grund av ras sågs i populationsanalysen.

Kön

Kön var den mest betydande kovariaten för att förklarara den interindividuella variabiliteten av fritt afliberceptclearance och volym med en 15,5% högre clearance och en 20,6% högre distributionsvolym hos män än kvinnor. Dessa skillnader påverkar inte exponeringen på grund av viktbaserad dosering och inga dosändringar som grundar sig på kön krävs.

Vikt

Vikten hade en påverkan på fritt afliberceptclearance och distributionsvolymen med en ökning på 29% av exponeringen av aflibercept hos patienter som väger ≥ 100 kg.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga formella studier med ZALTRAP hos patienter med nedsatt leverfunktion. I en populationsfarmakokinetisk analys med data från 1507 patienter med olika typer av avancerade maligniteter som fick ZALTRAP med eller utan kemoterapi hade 63 patienter mild nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $>1,0 \times - 1,5 \times$ ULN och vilket ASAT som helst) och 5 patienter måttlig leverfunktionsnedsättning (totalt bilirubin $> 1,5 \times - 3 \times$ ULN och vilket ASAT som helst). Hos dessa patienter med mild och måttlig leverfunktionsnedsättning fanns ingen effekt på clearance för aflibercept. Det finns inga data tillgängliga för patienter med allvarlig nedsättning av leverfunktionen (totalt bilirubin $> 3 \times$ ULN och vilket ASAT som helst).

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga formella studier med ZALTRAP hos patienter med nedsatt njurfunktion. En populationskinetisk analys har genomförts med data från 1507 patienter med olika typer av avancerade maligniteter som fått ZALTRAP med eller utan kemoterapi. Denna population inkluderade 549 patienter med mild njurfunktionsnedsättning (CL_{CR} mellan 50-80 ml/min), 96 patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CL_{CR} mellan 30-50 ml/min), och 5 patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Den populationskinetiska analysen visade inga kliniskt signifikanta skillnader i clearance eller systemisk exponering (AUC) av fritt aflibercept hos patienter med måttlig och mild njurfunktionsnedsättning vid dosen 4 mg/kg av ZALTRAP jämfört med den totalt studerade populationen. Inga slutsatser kan dras för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion på grund av mycket begränsad tillgång på data. Hos några patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion var exponeringen för läkemedlet liknande den som observerats hos patienter med normal njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurtoxikologi och farmakologi

Intravenös administration varje eller varannan vecka med aflibercept till cynomolgusapor upp till 6 månader resulterade i förändringar i benen (effekter på tillväxtplattan och det axiala och appendikulära skelettet), näshåla, njure, äggstock och adrenal körtel. De flesta afliberceptrelaterade fynden noterades från den lägsta testade dosen till plasmaexponeringar nära den för patienter terapeutiska dosen. De flesta afliberceptinducerade effekter var reversibla efter en 5 månaders period utan läkemedel med undantag av det man sett på skelettet och den nasala håligheten. De flesta fynden ansågs vara relaterade till den farmakologiska aktiviteten av aflibercept.

Administration av aflibercept resulterade i fördröjd sårhäkning hos kaniner. I excisionala och incisionala hudårsmodeller med full tjocklek minskade administrering av aflibercept det fibrösa svaret, neovaskularisering, epidermal hyperplasi/reepitelisering och draghållfasthet. Aflibercept ökade blodtrycket hos i normotensiva gnagare.

Carcinogenicitet och mutagenicitet

Inga studier har utförts för att utvärdera carcinogeniciteten och mutageniciteten hos aflibercept.

Försämring av fertiliteten

Inga specifika studier med aflibercept har genomförts hos djur för att utvärdera effekten på fertilitet. Resultat från en upprepad dostoxicitetstudie tyder dock på att det finns en potential för aflibercept att försämra fortplantningsförmågan och fertiliteten. Hos könsmogna kvinnliga cynomolgusapor sågs inhibering av äggstocksfunktionen och follikulär utveckling. Dessa djur tappade också den normala menstruationscykeln. Hos könsmogna hannar av cynomolgusapor observerades en minskning av spermiers rörlighet och en ökning i förekomsten av morfologiska abnormaliteter av spermier. Det fanns inget utrymme för exponering av patienter angående dessa effekter. Dessa effekter var fullt reversibla inom 8-18 veckor efter den sista injektionen.

Reproduktions och utvecklingstoxikologi

Aflibercept har visat sig vara embryotoxiskt och teratogent när det administreras intravenöst till dräktiga kaniner var 3:e dag under organogenesperioden (dräktighetsdag 6-18) vid doser ungefär 1 till 15 gånger den humana dosen 4 mg/kg varannan vecka. Effekter som observerades var viktminskning hos modern, en ökad incidens av fosterresorption och en ökad incidens av externa, visceral och skelettmissbildningar hos fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumklorid
Natriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Polysorbat 20
Natriumfosfat dibasiskt heptahydrat
Natriumfosfat monobasiskt monohydrat
Natriumhydroxid och/eller saltsyra (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller spädningvätskor förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska:

3 år

Efter spädning i infusionspåsen:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats under 24 timmar vid 2°C till 8°C och i 8 timmar vid 25°C.

Ur en mikrobiologisk synvinkel ska infusionslösningen användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt sett inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- 4 ml koncentrat i en 5 ml injektionsflaska av klart borosilikatglas (typ1) förseglad med en flänsad kapsyl med ett ”flip-off” lock och en isatt, belagd förseglingspropp. Förpackningsstorlek med 1 eller 3 injektionsflaskor.
- 8 ml koncentrat i en 10 ml injektionsflaska av klart borosilikatglas (typ1) förseglad med en flänsad kapsyl med ett ”flip-off” lock och en isatt, belagd förseglingspropp. Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

ZALTRAP är ett sterilt koncentrat fritt från konserveringsmedel och pyrogener. Infusionslösningen ska därför beredas av hälso- och sjukvårdspersonal som använder säkra hanteringsprocedurer och aseptisk teknik.

Försiktighet ska iakttagas vid hantering av ZALTRAP, man ska tänka på användandet av säkerhetsutrustning, personlig skyddsutrustning (t ex handskar) och beredningsanvisningar.

Beredning av infusionlösning

- Inspektera injektionsflaskan med ZALTRAP visuellt innan användning. Koncentratet måste vara klart och utan partiklar.
- Drag ut den volym som behövs, baserat på patientens dos, ur injektionsflaskan med ZALTRAP. Mer än en injektionsflaska kan behövas vid beredning av infusionslösningen.
- Späd koncentratet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) lösning eller 5 % glukoslösning för infusion till önskad administreringsvolym. Den slutliga koncentrationen med ZALTRAP lösning för intravenös infusion ska vara inom intervallet 0,6 mg/ml till 8 mg/ml med aflibercept.
- Infusionspåsar av PVC innehållande DEHP eller infusionspåsar av polyolefin ska användas.
- Den utspädda lösningen ska inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgningar innan administrering. Om missfärgning eller partiklar observeras ska den beredda lösningen kasseras.
- ZALTRAP är en injektionsflaska för engångsbruk. Återanvänd inte injektionsflaskan efter att den punkterats. Eventuell kvarvarande koncentrat ska kasseras.

Administrering av infusionslösning

Utspädd lösning med ZALTRAP ska administreras med hjälp av infusionsset med ett 0,2 mikron polyetersulfonfilter.

Infusionssetet ska vara gjort av något av följande material:

- polyvinylklorid (PVC) innehållande bis(2-etylhexyl)ftalat (DEHP)
- DEHP-fri PVC innehållande trioktyl-trimellitit (TOTM)
- polypropen
- polyetenfodrad PVC
- polyuretan

Filter gjorda av polyvinylidenfluorid (PVDF) eller nylon ska inte användas.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1 februari 2013
Datum för senaste förnyat godkännande: 21 februari 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
aflibercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med 4 ml innehåller 100 mg aflibercept (25 mg/ml).
En injektionsflaska med 8 ml innehåller 200 mg aflibercept (25 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också sackaros, natriumklorid, natriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat polysorbit 20, natriumfosfat dibasiskt heptahydrat, natriumfosfat monobasiskt monohydrat, natriumhydroxid och/eller saltsyra och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

100mg/4 ml
1 injektionsflaska
3 injektionsflaskor

200 mg/8ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Injektionsflaska för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för intravenös användning. Används endast efter spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Hållbarhet efter spädning: se bipacksedeln.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/814/001 1 injektionsflaska (100 mg/4 ml)
EU/1/12/814/002 3 injektionsflaskor (100 mg/4 ml)
EU/1/12/814/003 1 injektionsflaska (200 mg/8 ml)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC - {nummer} [produktkod]
SN - {nummer} [serienummer]
NN - {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ZALTRAP 25 mg/ml sterilt koncentrat
aflibercept
Endast för intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning aflibercept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen eller ge den till din vårdgivare.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad ZALTRAP är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder ZALTRAP
3. Hur du använder ZALTRAP
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ZALTRAP ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ZALTRAP är och vad det används för

Vad ZALTRAP är och hur det fungerar

ZALTRAP innehåller den aktiva substansen aflibercept, som är ett protein som blockerar tillväxten av nya blodkärl inom tumören. Tumören behöver näring och syre från blodet för att kunna växa. Genom att blockera tillväxten av blodkärl, kan ZALTRAP göra att tillväxten av tumören avstannar eller saktas ned.

Vad används ZALTRAP för

ZALTRAP är ett läkemedel som används för behandling av avancerad kolon- eller rektalcancer (delar av tjocktarmen) hos vuxna. Det kommer att ges med andra läkemedel, så kallad ”kemoterapi”, såsom 5-fluorouracil, folinsyra och irinotekan.

2. Vad du behöver veta innan du använder ZALTRAP

Använd inte ZALTRAP

- om du är allergisk mot aflibercept eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- i dina ögon eftersom det kan skada dem allvarligt.

Läs också bipacksedeln för de andra läkemedlen (”kemoterapin”) som är en del av din behandling, för att se att de passar för dig. Om du känner dig osäker, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om det finns någon anledning till att du inte kan använda dessa läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får ZALTRAP och under din behandling om:

- du har problem med blödningar eller upptäcker någon blödning efter behandling (se avsnitt 4) eller om du känner dig extremt trött, svag, yr eller har förändrad färg på avföringen. Om blödningen är allvarlig kommer din läkare att avsluta behandlingen med ZALTRAP. Detta eftersom ZALTRAP kan öka risken för blödning.
- du har något problem i munnen eller med dina tänder som dålig tandstatus, sjukdomar i tandköttet eller en planerad tandutdragning, särskilt om du tidigare behandlats med bisfosfonater (som används för att behandla eller förebygga bensjukdomar). En biverkning som kallas osteonekros (benskador i käken) har rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med ZALTRAP.

Du kanske får rådet att göra en tandundersökning innan du börjar ZALTRAP-behandlingen. När du behandlas med ZALTRAP ska du bibehålla god munhygien (inklusive regelbunden tandborstning) och gå på rutinmässiga tandvårdskontroller. Om du bär tandprotes/löständer ska du se till att den/de passar ordentligt. Om du tidigare har fått eller om du får intravenös bifosfonatbehandling, ska tandbehandling eller tandkirurgi (t ex tandutdragning) undvikas. Informera din läkare om din tandbehandling och berätta för din tandläkare att du behandlas med ZALTRAP. Kontakta din läkare eller tandläkare genast om du under och efter behandling med ZALTRAP får något problem i munnen eller med dina tänder som lösa tänder, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskande sår eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

- du har sjukdomar där din tarm är inflammerad, såsom en infekterad del av tarmväggen (också kallad divertikulit), magsår eller kolit. Detta eftersom ZALTRAP kan öka risken för att utveckla hål i tarmväggen. Om detta skulle inträffa för dig kommer din läkare att avsluta behandlingen med ZALTRAP.
- du har haft någon onormal tubliknande förbindelse eller passage inuti din kropp mellan inre organ och hud eller andra vävnader (också kallad fistel). Om en sådan förbindelse eller passage utvecklas under din behandling kommer din läkare att avsluta behandlingen med ZALTRAP.
- du har högt blodtryck. ZALTRAP kan öka ditt blodtryck (se avsnitt 4) och din läkare kommer att behöva övervaka blodtrycket och kanske ändra dina blodtrycksmediciner eller din ZALTRAP-dos. Det är därför också viktigt att informera din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har några andra hjärtproblem eftersom högt blodtryck kan förvärra dessa.
- Om du har eller har haft en aneurysm (förstoring och försvagning av en kärlvägg) eller en bristning i en kärlvägg.
- om du upplever andnöd (dyspné) när du anstränger dig eller när du ligger ner, känner dig väldigt trött eller har svullna ben, dessa symtom kan vara tecken på hjärtsvikt.
- du har sett tecken på blodpropp (se avsnitt 4). Tecken på blodpropp kan variera beroende på var den sitter (t ex lungor, ben, hjärta eller hjärna) men kan ge symtom som bröstsmärta, hosta, andfåddhet eller andningssvårigheter. Andra tecken kan vara svullnad i ett eller båda benen, smärta eller ömhet i ett eller båda benen, missfärgning och värmekänsla i huden på det påverkade benet eller synliga vener. Det kan också uppträda som en plötslig domnings- eller svaghetskänsla i ansikte, armar eller ben. Andra tecken kan vara att man känner sig förvirrad, har problem med syn, gång, koordination eller balans, problem med att uttala ord eller sluddrande tal. Om du känner något av dessa symtom, kontakta omedelbart läkare eftersom läkaren kan vilja behandla dina symtom och avsluta behandlingen med ZALTRAP.
- du har njurproblem (protein i urinen) eftersom din läkare kommer att övervaka din njurfunktion och kanske måste justera ZALTRAP-dosen.
- ditt antal av vita blodkroppar är för lågt. ZALTRAP kan minska antalet vita blodkroppar i ditt blod och din läkare kommer att övervaka halterna av dina vita blodkroppar och kanske ge dig ytterligare läkemedel för att öka halterna. Om antalet vita blodkroppar är lågt kan din läkare behöva senarelägga din behandling.
- du har allvarlig eller ihållande diarré, känner dig sjuk (illamående) eller har kräkningar kan detta orsaka en stor förlust av kroppsvätskor (dehydrering). Din läkare kan behöva behandla dig med andra läkemedel och/eller vätska intravenöst.

- du har eller någon gång har haft allergier- allvarliga allergiska reaktioner kan inträffa under behandling med ZALTRAP (se avsnitt 4). Din läkare kan behöva behandla den allergiska reaktionen eller avsluta behandlingen med ZALTRAP.
- du har dragit ut en tand eller genomgått annan operation under de senaste 4 veckorna, eller om du kommer att genomgå en operation eller tand- eller medicinsk behandling, eller om du har ett operationssår som inte har läkt. Din läkare kan tillfälligt göra uppehåll i din behandling före och efter en operation.
- du får anfall (kramper). Om du får synförändringar eller blir förvirrad kan din läkare avsluta din behandling med ZALTRAP.
- du är 65 år eller äldre och får diarré, yrsel, svaghet, viktminskning eller allvarlig förlust av kroppsvätskor (så kallad ”dehydrering”). Din läkare kommer att övervaka dig noggrant.
- dina dagliga aktiviteter begränsas eller försämras under behandlingen. Din läkare kommer att övervaka dig noggrant.

Om något av ovan gäller för dig (eller om du känner dig osäker) tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får ZALTRAP och under din behandling.

Under din behandling kommer din läkare att genomföra ett flertal tester för att övervaka din kroppsfunction och se hur läkemedlet verkar. Testerna kan omfatta blod- och urinprov, röntgen eller andra scanningstekniker och/eller andra tester.

ZALTRAP ges via dropp (infusion) i en av dina vener (intravenöst) för att behandla avancerad cancer i kolon eller rektum. ZALTRAP får inte injiceras i ögonen eftersom det kan skada dem allvarligt.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är inte till barn och ungdomar under 18 år. Säkerhet och nytta har inte visats vid användning av ZALTRAP till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och ZALTRAP

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Detta omfattar även receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Du ska inte använda ZALTRAP under graviditet såvida inte du och din läkare bestämmer att nyttan för dig är större än den möjliga risken för dig och ditt ofödda barn.

Om du är kvinna i fertil ålder måste du använda en effektiv preventivmedelsmetod (se avsnittet angående ”Preventivmetoder” nedan för ytterligare detaljer om kvinnliga preventivmedelsmetoder). Detta läkemedel kan skada det ofödda barnet eftersom det kan stoppa utvecklingen av nya blodkärl.

Tala med din läkare innan du får detta läkemedel om du ammar. Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk.

ZALTRAP kan påverka den manliga och kvinnliga fertiliteten. Tala med din läkare för rådgivning innan du planerar att bli förälder till ett barn.

Preventivmetoder

Fertila kvinnor måste använda effektivt preventivmedel:

- under behandling med ZALTRAP och
- i 3 månader efter den sista behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan få biverkningar som påverkar din syn, koncentration eller reaktionsförmåga. Om detta händer, kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner.

ZALTRAP innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller upp till 22 mg natrium (huvudkomponenten i matlagning/bordssalt) i varje injektionsflaska. Detta motsvarar 1,1 % av den rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium för en vuxen.

3. Hur ZALTRAP ges

ZALTRAP kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska som har erfarenhet av användning av ”kemoterapi”. Det ges som dropp (infusion) i en av dina vener (intravenöst). ZALTRAP ska inte injiceras i ögonen eftersom det kan skada dem allvarligt.

Detta läkemedel måste spädas innan det ges. Praktisk information angående hantering och administrering av ZALTRAP för läkare, sjuksköterskor och farmaceuter ges i denna bipacksedel.

Hur mycket och hur ofta kommer du att erhålla behandling

- Droppet (infusionen) håller på i cirka 1 timme.
- Du kommer vanligtvis att få en infusion varannan vecka.
- Den rekommenderade dosen är 4 mg per kilogram av din kroppsvikt. Din läkare kommer att fastställa rätt dos för dig.
- Din läkare kommer att bestämma hur ofta du ska få medicinen och om dosen måste ändras.

ZALTRAP kommer att ges med andra kemoterapeutiska läkemedel som 5-fluorouracil, folinsyra och irinotekan. Din läkare kommer att fastställa lämplig dos av dessa andra kemoterapeutiska läkemedel.

Behandlingen kommer att pågå så länge din läkare tycker att behandlingen är till nytta för dig och biverkningarna är acceptabla.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna listade nedan har setts när ZALTRAP givits tillsammans med kemoterapi.

Allvarliga biverkningar

Tala med din läkare omedelbart om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva brådskande medicinsk behandling:

- **Blödning: Mycket vanliga** (kan påverka mer än 1 av 10 personer) – detta inkluderar blödning från näsan men också allvarliga blödningar i tarmen och andra delar av kroppen, vilka kan leda till döden. Symtom på det kan vara att man känner sig mycket trött, svag och/eller yr, eller att din avföring ändrar färg.
- **Smärta in munnen, tänderna och/eller käken, svullnad eller sår som inte läker i munnen eller käken, vätskande sår, domningar eller en tyngdkänsla i käken eller tandlossning: Mindre vanliga** (kan påverka upp till 1 av 100 personer) – Dessa symtom kan vara tecken på benskada i käken (osteonekros). Berätta omedelbart för din läkare och tandläkare om du får sådana symtom under behandling med ZALTRAP eller efter avslutad behandling.
- **Hål i tarmen** (också kallad gastrointestinal perforation): **Mindre vanliga** (kan påverka upp till 1 av 100 personer) – detta är ett hål i magsäcken, matstrupen, eller tarmen. Detta kan leda till döden. Symtom på det kan vara magsmärta, illamående (kräkningar), feber eller frossa.

- **Förbindelser eller passager inuti kroppen mellan inre organ och huden eller andra vävnader** (också kallade fistlar). **Vanliga** (kan påverka upp till 1 av 10 personer) – dessa onormala tubliknande förbindelser eller passager kan bildas t ex mellan tarmen och din hud. Beroende på var det inträffar kan du ibland få en ovanlig utsöndring från detta ställe. Om du känner dig osäker, kontakta din läkare.
- Högt blodtryck (också kallat hypertoni): Mycket vanliga** (kan påverka mer än 1 av 10 personer) – detta kan utvecklas eller försämrans. Om blodtrycket inte är under kontroll kan det orsaka en stroke, hjärt- och njurproblem. Din läkare ska kontrollera ditt blodtryck under hela din behandling.
- **Hjärtsvikt; Mindre vanliga** (kan påverka upp till 1 av 100 personer) – Symtomen kan omfatta andnöd när du ligger ner eller anstränger dig, omfattande trötthet eller svullna ben
 - **Blockering av artärer på grund av en blodpropp** (också kallat arteriella tromboemboliska händelser): **Vanliga** (kan påverka upp till 1 av 10 personer) – detta kan leda till en stroke eller hjärtattack. Symtom kan vara bröstsmärta eller tyngdkänsla i bröstet, plötslig domnad eller kraftlöshet i ansiktet, armar eller ben. Andra symtom kan vara förvirring, synproblem, problem med att gå, koordination eller balans, eller problem med att tala eller sluddrigt tal.
 - **Blockering av vener på grund av en blodpropp** (också kallat venösa tromboemboliska händelser): **Vanliga** (kan påverka upp till 1 av 10 personer) – detta kan omfatta en blodpropp i lungorna eller benen. Symtom kan omfatta bröstsmärta, hosta, anfäddhet, andningssvårigheter eller upphostning av blod. Andra symtom kan vara svullnad av ett eller båda benen, smärta eller ömhet i ett eller båda benen när du står eller går, värmekänsla på huden på det påverkade benet, röd eller missfärgad hud på det påverkade benet eller synliga vener.
 - **Protein i urinen** (också kallat proteinuri). **Mycket vanliga** (kan påverka mer än 1 av 10 personer) – detta ses ofta i tester. Det kan omfatta svullnad av fötter eller hela kroppen och kan vara kopplat till njursjukdom.
 - **Lågt antal vita blodkroppar** (också kallat neutropeni): **Mycket vanliga** (kan påverka mer än 1 av 10 personer) – detta kan orsaka allvarliga infektioner. Din läkare kommer att testa ditt blod regelbundet och kontrollera antalet vita blodkroppar under hela din behandling. De kan också förskriva ett läkemedel så kallat ”G-CSF” som hjälper till att förebygga komplikationer om antalet vita blodkroppar är för lågt. Symtom på infektion kan vara feber, frossa, hosta, sveda vid vattenkastning eller muskelvärk. Du ska kontrollera din kroppstemperatur ofta under behandlingen med detta läkemedel.
 - **Diarré och dehydrering: Mycket vanliga** (kan påverka mer än 1 av 10 personer) diarré **Vanliga** (kan påverka upp till 1 av 10 personer) uttorkning – allvarlig diarré och illamående (kräkningar) kan orsaka att man tappar för mycket kroppsvätska (dehydrering) och kroppssalter (elektrolyter). Symtom kan omfatta yrsel, särskilt när man reser sig från sittande till stående. Du kanske måste in till sjukhus för behandling. Din läkare kan ge dig läkemedel för att stoppa eller behandla diarrén och illamåendet (kräkningar).
 - **Allergiska reaktioner: Vanliga** (kan påverka upp till 1 av 10 personer) – detta kan inträffa inom några minuter efter din infusion. Symtom på en allergisk reaktion kan vara utslag eller klåda, röd hud, yrsel- eller svimningskänsla, andfäddhet, känsla av trånghet i bröstet eller halsen eller ansiktssvullnad. Berätta omedelbart för din läkare eller sjuksköterska om du känner av några av dessa symtom under eller strax efter infusionen av ZALTRAP.
 - **Långsam sårhäkning eller sår som inte läker: Mindre vanliga** (kan påverka upp till 1 av 100 personer) – detta är när ett ärr har svårt att läka eller hålla ihop eller när ett läkt sår går upp

igen. Din läkare kommer att upphöra med behandlingen av detta läkemedel i åtminstone 4 veckor innan en planerad operation och tills såren läkts fullständigt.

- **En biverkan som påverkar ditt nervsystem** (kallad posterior reversibel encefalopatiskt syndrom – eller ”PRES”): **Mindre vanliga** (kan påverka upp till 1 av 100 personer) – symtom kan vara huvudvärk, synförändringar, en känsla av att vara förvirrad eller anfall med påverkan av medvetandet med eller utan högt blodtryck.

Tala omedelbart med din läkare om du märker någon av biverkningarna ovan.

Andra biverkningar inkluderar:

Mycket vanliga (kan påverka mer än 1 av 10 personer)

- minskat antal vita blodkroppar (leukopeni)
- minskat antal celler i blodet som hjälper det att koagulera (trombocytopeni)
- minskad aptit
- huvudvärk
- näsblod
- förändring av rösten t ex utveckling av hes röst
- andningssvårigheter
- smärtsamma sår i munnen
- magsmärta
- svullnad och domningar i händer och fötter som kan uppkomma pga kemoterapi (kallas Hand-Fotsyndromet eller "Palmar Plantar Erythrodysestesi")
- trött- eller svaghetskänsla
- viktninskning
- njurproblem med en ökning av kreatinin (en markör av njurfunktionen)
- leverproblem med en ökning av leverenzymmer.

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- urinvägsinfektion
- inflammation i näsan och övre delen av halsen
- smärta i mun eller hals
- rinnande näsa
- hemorrojder, blödning eller smärta i ändtarmen
- inflammation inne i munnen
- tandvärk
- förändringar i hudpigmentet

Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 personer)

- en ökning av protein i urinen, en ökning av kolesterol i blodet och svullnad på grund av överflödigt vätska (ödem) (även kallad "nefrotiskt syndrom")
- blodproppar i mycket små blodkärl (kallas även "trombotisk mikroangiopati").

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- en förstoring och försvagning av en kärlvägg eller en bristning i en kärlvägg (aneurysmer och arteriella dissektioner).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ZALTRAP ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Information om förvaring och användningstid för ZALTRAP efter spädning då det är färdigt att användas, beskrivs i avsnittet "Praktisk information för vårdpersonal angående beredning och hantering av ZALTRAP 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning" i slutet av denna bipacksedel.

Använd inte ZALTRAP om du upptäcker partiklar eller missfärgningar i injektionsflaskan eller infusionspåsen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration för ZALTRAP

- Den aktiva substansen är aflibercept. En ml av koncentratet innehåller 25 mg aflibercept. En 4 ml injektionsflaska med koncentrat innehåller 100 mg aflibercept. En 8 ml injektionsflaska med koncentrat innehåller 200 mg aflibercept.
- Övriga innehållsämnen är: sackaros, natriumklorid, natriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat, polysorbat 20, natriumfosfat dibasiskt heptahydrat, natriumfosfat monobasiskt monohydrat, natriumhydroxid och/eller saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ZALTRAP är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat). Koncentratet är en klar, färglös till blekt gul lösning.

- 4 ml koncentrat i en 5 ml injektionsflaska av klart borosilikatglas (typ1) förseglad med en flänsad propp med ett "flip-off" lock och en isatt, belagd förseglingspropp. Förpackningsstorlek med 1 eller 3 injektionsflaskor.
- 8 ml koncentrat i en 10 ml injektionsflaska av klart borosilikatglas (typ1) förseglad med en flänsad kapsyl med ett "flip-off" lock och en isatt, belagd förseglingspropp. Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

SanofiA/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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

PRAKTISK INFORMATION FÖR HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL ANGÅENDE BEREDNING OCH HANTERING AV ZALTRAP 25 mg/ml KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING

Denna information kompletterar avsnitten 3 och 5 för användaren. Det är viktigt att du läser hela innehållet i denna anvisning innan beredning av infusionslösningen.

ZALTRAP är ett sterilt koncentrat fritt från konserveringsmedel och pyrogener. Infusionslösningen ska därför beredas av hälso- och sjukvårdspersonal som använder säkra hanteringsprocedurer och aseptisk teknik.

Försiktighet ska iakttas vid hantering av ZALTRAP, man ska tänka på användandet av säkerhetsutrustning, personlig skyddsutrustning (t ex handskar) och beredningsanvisningar.

Beredning av infusionlösning

- Inspektera injektionsflaskan med ZALTRAP visuellt innan användning. Koncentratet måste vara klart och utan partiklar.
- Drag ut den volym som behövs baserat på patientens dos ur injektionsflaskan med ZALTRAP. Mer än en injektionsflaska kan behövas vid beredning av infusionslösningen.
- Späd koncentratet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) lösning eller 5 % glukoslösning för infusion till önskad administreringsvolym. Den slutliga koncentrationen med ZALTRAP lösning för intravenös infusion ska vara inom intervallet 0,6 mg/ml till 8 mg/ml aflibercept.
- Infusionspåsar av PVC innehållande DEHP eller infusionspåsar av polyolefin ska användas.
- Den utspädda lösningen ska inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgningar innan administrering. Om missfärgning eller partiklar observeras ska den beredda lösningen kasseras.
- ZALTRAP är en injektionsflaska för engångsbruk. Återanvänd inte flaskan efter att den punkterats. Eventuellt kvarvarande koncentrat ska kasseras.

Hållbarhet efter spädning i infusionspåsar

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar i 2°C till 8°C och 8 timmar vid 25°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar och ska under normala

förhållanden inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte beredningen gjorts under kontrollerade validerade och aseptiska förhållanden.

Administreringssätt

ZALTRAP ska endast ges som en intravenös infusion under 1 timme. På grund av hyperosmolalitet (1000 mOsmol/kg) hos ZALTRAP koncentrat ska utspätt ZALTRAP inte ges som en intravenös "push" eller bolusdos. ZALTRAP får inte administreras som en intravitreal injektion (se avsnitt 2 i bipacksedeln).

Varje injektionsflaska med koncentrat till infusionssväska, lösning är endast för engångsbruk.

Utspädd lösning av ZALTRAP ska administreras genom ett infusionsset med ett 0,2 mikron polyetersulfonfilter.

Infusionssetet ska vara gjort av något av följande material:

- polyvinylklorid (PVC) innehållande bis(2-etylhexyl)ftalat (DEHP)
- DEHP-fritt PVC innehållande trioktyl-trimellit (TOTM)
- polypropen
- polyetenfodrad PVC
- polyuretan

Filter gjorda av polyvinylidenfluorid (PVDF) eller nylon ska inte användas.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.