ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZALTRAP 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 25 mg Aflibercept*.

Eine Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat enthält 100 mg Aflibercept.
Eine Durchstechflasche mit 8 ml Konzentrat enthält 200 mg Aflibercept.

*Aflibercept wird aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede 4-ml-Durchstechflasche enthält 0,484 mmol Natrium, dies entspricht 11,118 mg Natrium, und jede 8-ml-Durchstechflasche enthält 0,967 mmol Natrium, dies entspricht 22,236 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Das Konzentrat ist eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZALTRAP in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI), wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (MCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ZALTRAP sollte unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung im Umgang mit antineoplastischen Arzneimitteln angewendet werden.

Dosierung
Die empfohlene Dosis von ZALTRAP, verabreicht als intravenöse Infusion über 1 Stunde, beträgt 4 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von einem FOLFIRI-Regime. Dies wird als ein Behandlungszyklus angesehen.

Das zu verwendende FOLFIRI-Regime besteht aus einer intravenösen Infusion Irinotecan 180 mg/m^2 über 90 Minuten und einer intravenösen Infusion Folinsäure (DL-racemisch) 400 mg/m² über 2 Stunden gleichzeitig an Tag 1 mittels eines Y-Konnektors, gefolgt von einem intravenösen Bolus 5-Fluorouracil (5-FU) 400 mg/m², gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion 5-FU 2400 mg/m² über 46 Stunden.

Dieser Behandlungszyklus wird alle 2 Wochen wiederholt.

Die Behandlung mit ZALTRAP sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Dosisanpassung
Die Behandlung mit ZALTRAP ist aus folgenden Gründen abzubrechen (siehe Abschnitt 4.4):

- starke Blutung,
- gastrointestinale (GI) Perforation,
- Fistelbildung,
- Hypertonie, die mit antihypertensiver Therapie nicht angemessen kontrolliert werden kann, oder Auftreten einer hypertensiven Krise oder einer hypertensiven Enzephalopathie,
- Herzinsuffizienz bis hin zum Herzversagen und verminderte Auswurffraktion,
- arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE),
- venöse thromboembolische Ereignisse, Grad 4 (einschließlich Lungenembolie),
- nephrotisches Syndrom oder thrombotische Mikroangiopathie (TMA),
- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Bronchospasmus, Dyspnoe, Angioödem und Anaphylaxie) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4),
- gestörte Wundheilung, die ein medizinisches Eingreifen erforderlich macht,
- posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (auch bekannt unter der Bezeichnung reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom [RPLS]).

ZALTRAP sollte für eine Dauer von mindestens 4 Wochen vor der Durchführung einer geplanten Operation vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufschieben der Behandlung mit ZALTRAP/FOLFIRI oder Dosisanpassung	
Neutropenie oder Thrombozytopenie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Die Gabe von ZALTRAP/FOLFIRI sollte verschoben werden, bis die Neutrophilenzahl bei ≥ 1,5 x 10^9/l oder die Thrombozytenzahl bei ≥ 75 x 10^9/l liegt.
Febrile Neutropenie oder neutropenische Sepsis	Die Irinotecan-Dosis sollte in den folgenden Zyklen um 15-20 % verringert werden. Bei Wiederauftreten müssen auch die Dosierungen der 5-FU-Bolus- und Dauerinfusion in den folgenden Zyklen um 20 % verringert werden. Bei Wiederauftreten nach Dosisreduktion von Irinotecan und 5-FU sollte eine Senkung der Dosis von ZALTRAP auf 2 mg/kg erwogen werden. Die Verwendung eines Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) ist in Betracht zu ziehen.
Leichte bis mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf ZALTRAP (einschließlich Hitzewallungen, Ausschlag, Urtikaria und Juckreiz) (siehe Abschnitt 4.4)	Die Infusion sollte vorübergehend ausgesetzt werden, bis die Reaktion abklingt. Eine Behandlung mit Corticosteroiden und/oder Antihistaminika kann je nach klinischer Indikation durchgeführt werden. In den folgenden Zyklen kann die Vorbehandlung mit Corticosteroiden und/oder Antihistaminika erwogen werden.
Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Bronchospasmus, Dyspnoe, Angioödem und Anaphylaxie) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	ZALTRAP/FOLFIRI sollte abgesetzt und eine angemessene medizinische Therapie eingeleitet werden.

Aufschieben der Behandlung mit ZALTRAP und Dosisanpassung	
Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)	ZALTRAP sollte vorübergehend ausgesetzt werden, bis die Hypertonie kontrolliert ist. Im Falle einer trotz optimaler Behandlung wiederkehrenden, medizinisch bedeutsamen oder schwerwiegenden Hypertonie sollte ZALTRAP abgesetzt werden, bis die Hypertonie kontrolliert ist, und die Dosis in den folgenden Zyklen auf 2 mg/kg verringert werden.
Proteinurie (siehe Abschnitt 4.4)	ZALTRAP sollte bei einer Proteinurie von ≥ 2 Gramm pro 24 Stunden abgesetzt werden und kann bei einer Proteinurie von < 2 Gramm pro 24 Stunden wieder fortgesetzt werden. Bei Wiederauftreten sollte die Behandlung bis zum Erreichen eines Werts von < 2 Gramm pro 24 Stunden abgesetzt und dann die Dosis auf 2 mg/kg reduziert werden.
Dosisänderung von FOLFIRI, wenn es zusammen mit ZALTRAP verwendet wird	
Schwere Stomatitis und palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	Der 5-FU-Bolus sollte reduziert und die Infusionsdosis um 20 % verringert werden.
Schwerer Durchfall	Die Irinotecan-Dosis sollte um 15–20 % verringert werden. Wenn im folgenden Zyklus erneut schwerer Durchfall auftritt, sollten auch der 5-FU-Bolus und die Infusionsdosis um 20 % reduziert werden. Wenn der schwere Durchfall nach beiden Dosissenkungen andauert, ist FOLFIRI abzusetzen. Behandlungen mit Arzneimitteln gegen Durchfall und zur Rehydratation können nach Bedarf eingesetzt werden.

Nähere Informationen zu zusätzlichen Toxizitäten in Zusammenhang mit Irinotecan, 5-FU und Folinsäure siehe entsprechende aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

Besondere Populationen

Ältere Patienten
In der MCRC-Zulassungsstudie waren 28,2 % der Patienten ≥ 65 und < 75 Jahre alt und 5,4 % der Patienten ≥ 75 Jahre alt. Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung von ZALTRAP erforderlich.

Leberfunktionsstörung
Es liegen keine spezifischen Studien zu ZALTRAP bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2). Klinische Daten lassen die Annahme zu, dass bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung von Aflibercept erforderlich ist. Es liegen keine Daten hinsichtlich der Anwendung von Aflibercept bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung vor.

Nierenfunktionsstörung
Es liegen keine spezifischen Studien zu ZALTRAP bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2). Klinische Daten lassen die Annahme zu, dass bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung keine Änderung der Anfangsdosis erforderlich ist. Es liegen sehr begrenzte Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung vor; daher sollten diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden.

Kinder und Jugendliche
Es gibt im Anwendungsgebiet des metastasierten kolorektalen Karzinoms keinen relevanten Nutzen von ZALTRAP bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung
ZALTRAP darf nur als intravenöse Infusion über die Dauer von 1 Stunde angewendet werden. Aufgrund der Hyperosmolalität (1.000 mosmol/kg) des ZALTRAP-Konzentrats darf das unverdünnte ZALTRAP-Konzentrat nicht als intravenöse Push- bzw. Bolusinjektion angewendet werden. ZALTRAP darf nicht als intravitreale Injektion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme (Einmaldosis) bestimmt.

Vorsichtsmaßnahmen, die vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels beachtet werden müssen
Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung und zu den Infusionssets für die Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anwendung am Auge/intravitreale Anwendung aufgrund der hyperosmotischen Eigenschaften von ZALTRAP (siehe Abschnitt 4.4).

Für Hinweise zu Gegenanzeigen in Zusammenhang mit Bestandteilen von FOLFIRI (Irinotecan, 5-FU und Folinsäure), siehe entsprechende aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungen
Bei Patienten, die mit Aflibercept behandelt wurden, wurde ein erhöhtes Risiko von Blutungen, einschließlich schwerwiegender und manchmal tödlicher Blutungsereignisse, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome von GI Blutungen und anderen schweren Blutungen hin überwacht werden. Patienten mit schwerwiegender Blutung darf Aflibercept nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die mit einem ZALTRAP/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, wurden Thrombozytopenien beobachtet. Die Kontrolle des großen Blutbildes mit Thrombozyten wird zu Beginn der Therapie, vor Beginn jedes Aflibercept-Zyklus und wenn es klinisch angemessen erscheint, empfohlen. Die Gabe von ZALTRAP/FOLFIRI wird aufgeschoben, bis die Thrombozytenzahl bei $\geq 75 \times 10^9$/l liegt (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Perforation
Bei Patienten, die mit Aflibercept behandelt wurden, wurden Fälle von GI Perforation, einschließlich tödlicher GI Perforation, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer GI Perforation hin überwacht werden. Bei Patienten, die eine GI Perforation entwickeln, ist die Aflibercept-Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Fistelbildung
Bei mit Aflibercept behandelten Patienten kam es zu GI und nicht GI Fistelbildungen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, bei denen sich Fisteln bilden, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie
Bei Patienten, die mit einem ZALTRAP/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, wurde ein erhöhtes Risiko für Hypertonie, Grad 3–4 (darunter Hypertonie und ein Fall von essenzieller Hypertonie), beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Eine vorbestehende Hypertonie muss ausreichend kontrolliert sein, bevor die Behandlung mit Aflibercept beginnen kann. Wenn die Hypertonie nicht entsprechend kontrolliert werden kann, sollte die Behandlung mit Aflibercept nicht begonnen werden. Es wird empfohlen, den Blutdruck während der Behandlung mit Aflibercept alle zwei Wochen zu kontrollieren, einschließlich vor jeder Anwendung oder wenn es klinisch angemessen erscheint. Bei Auftreten einer Hypertonie im Rahmen der Aflibercept-Behandlung sollte der Blutdruck mithilfe einer entsprechenden antihypertensiven Therapie kontrolliert und regelmäßig überwacht werden. Im Falle einer trotz optimaler Behandlung wiederkehrenden, medizinisch bedeutsamen oder schwerwiegenden Hypertonie sollte Aflibercept abgesetzt werden, bis die Hypertonie kontrolliert ist, und die Dosis in den folgenden Zyklen auf 2 mg/kg verringert werden. Wenn die Hypertonie mit einer angemessenen antihypertensiven Therapie oder einer Verringerung der Aflibercept-Dosis nicht ausreichend kontrolliert werden kann oder es zu einer hypertensiven Krise oder einer hypertensiven Enzephalopathie kommt, sollte Aflibercept dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie kann eine zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung verschlimmern. Patienten mit einer klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankung, wie koronarer Herzerkrankung oder kongestivem Herzversagen, in der Anamnese, die ZALTRAP erhalten, müssen mit Vorsicht behandelt werden. Patienten mit kongestivem Herzversagen, NYHA-Klasse III oder IV, dürfen nicht mit ZALTRAP behandelt werden.

Aneurysmen und Arteriendissektionen
Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit ZALTRAP sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Herzinsuffizienz bis hin zum Herzversagen und verminderte Auswurffraktion
Herzinsuffizienz bis hin zum Herzversagen und verminderte Auswurffraktion wurden bei mit ZALTRAP behandelten Patienten beobachtet. Vor Beginn und in regelmäßigen Abständen im Verlauf der Therapie mit ZALTRAP muss beim Patienten eine Beurteilung der linksventrikulären Funktion in Betracht gezogen werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Herzinsuffizienz bis hin zum Herzversagen und verminderte Auswurffraktion überwacht werden. Die Behandlung mit ZALTRAP ist abzubrechen bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz bis hin zum Herzversagen und verminderte Auswurffraktion entwickeln.

Thrombotische und embolische Ereignisse

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE)
ATE (einschließlich transitorischer ischämischer Attacken, Schlaganfall, Angina Pectoris, intrakardialen Thrombus, Myokardinfarkt, Arterienembolie und ischämischer Kolitis) wurden bei mit Aflibercept behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, bei denen ATE auftreten, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)
VTE, einschließlich tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (selten tödlich), wurden bei mit Aflibercept behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

ZALTRAP ist bei Patienten mit lebensbedrohlichen (Grad 4) thromboembolischen Ereignissen (einschließlich Lungenembolie) abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit TVT, Grad 3, sollten je nach klinischer Indikation mit Antikoagulanzien behandelt und die Aflibercept-Therapie sollte fortgesetzt werden. Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden. Patienten mit thromboembolischen Ereignissen, Grad 3 oder geringer, müssen engmaschig überwacht werden.

Proteinurie
Bei mit Aflibercept behandelten Patienten wurden schwere Proteinurien, nephrotisches Syndrom und thrombotische Mikroangiopathie (TMA) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Proteinurie sollte vor jeder Aflibercept-Anwendung mittels Urin-Teststreifen und/oder des Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin (*urinary protein creatinine ratio*, UPCR) hinsichtlich ihrer Entwicklung oder Verschlechterung beobachtet werden. Bei Patienten mit per Teststreifen nachgewiesenem Protein im Urin ≥ 2+ oder einem UPCR > 1 oder einem Protein-Kreatinin-Quotienten (*protein/creatinine ratio*, PCR) > 100 mg/mmol wird der 24-Stunden-Sammelurin untersucht.

Die Anwendung von Aflibercept sollte bei einem Proteinspiegel im Urin von ≥ 2 Gramm/24 Stunden ausgesetzt und bei Werten von < 2 Gramm/24 Stunden wieder aufgenommen werden. Bei Wiederauftreten sollte die Behandlung bis zum Erreichen eines Werts von < 2 Gramm/24 Stunden abgesetzt und dann die Dosis auf 2 mg/kg reduziert werden. Bei Patienten, die ein nephrotisches Syndrom oder eine TMA entwickeln, sollte die Aflibercept-Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie und neutropenische Komplikationen
Bei Patienten, die mit dem ZALTRAP/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, wurde ein verstärktes Auftreten von neutropenischen Komplikationen (febrile Neutropenie und neutropenische Infektion) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Kontrolle des großen Blutbildes mit Differenzialblutbild wird vor Behandlungsbeginn und vor Beginn eines jeden Aflibercept-Zyklus empfohlen. Die Anwendung von ZALTRAP/FOLFIRI wird aufgeschoben, bis die Neutrophilenzahl bei ≥ 1,5 x 10^9/l liegt (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für neutropenische Komplikationen kann der therapeutische Einsatz von G-CSF beim ersten Auftreten einer Neutropenie Grad ≥ 3 und als Sekundärprophylaxe in Betracht gezogen werden.

Durchfall und Dehydratation
Bei Patienten, die mit dem ZALTRAP/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, wurde eine erhöhte Inzidenz von schwerem Durchfall beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Auf diesen wird je nach Bedarf mit einer Dosisanpassung des FOLFIRI-Regimes (siehe Abschnitt 4.2), Gabe von Antidiarrhoika und Rehydratation reagiert.

Überempfindlichkeitsreaktionen
In der Zulassungsstudie bei MCRC-Patienten wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten beobachtet, die mit dem ZALTRAP/FOLFIRI-Regime behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich Bronchospasmus, Dyspnoe, Angioödem und Anaphylaxie) sollte Aflibercept abgesetzt werden, und es sollten entsprechende medizinische Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Auftreten einer leichten bis mittelschweren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber ZALTRAP (einschließlich Hitzewallungen, Ausschlag, Urtikaria und Juckreiz) sollte Aflibercept vorübergehend abgesetzt werden, bis die Reaktion abgeklungen ist. Es kann eine Behandlung mit Corticosteroiden und/oder Antihistaminika je nach klinischer Indikation eingeleitet werden. In den folgenden Zyklen kann die Vorbehandlung mit Corticosteroiden und/oder Antihistaminika in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine neuerliche Behandlung von Patienten mit zuvor aufgetretenen Überempfindlichkeitsreaktionen sollte mit Vorsicht erfolgen, da bei Patienten trotz Prophylaxe, auch mit Corticosteroiden, wiederholt Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet wurden.

Wundheilungsstörungen
Aflibercept beeinträchtigte die Wundheilung in Tiermodellen (siehe Abschnitt 5.3).

Es wurde beobachtet, dass Aflibercept die Wundheilung (Wunddehiszenz, Anastomosenleck) beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Aflibercept sollte mindestens 4 Wochen vor einem geplanten Eingriff abgesetzt werden.

Es wird empfohlen, dass mit Aflibercept erst mindestens 4 Wochen nach größeren operativen Eingriffen und nicht vor vollständiger Heilung der Operationswunde begonnen wird. Bei kleineren chirurgischen Eingriffen, wie etwa einem zentralvenösen Zugang, einer Biopsie oder einer Zahnextraktion, kann die Behandlung mit Aflibercept begonnen/fortgesetzt werden, sobald die Wunde völlig abgeheilt ist. Bei Patienten mit gestörter Wundheilung, die eine medizinische Behandlung erfordert, sollte Aflibercept abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Osteonekrose des Kieferknochens (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ)
Es wurden Fälle von Osteonekrosen des Kieferknochens bei mit ZALTRAP behandelten Krebspatienten gemeldet, von denen mehrere eine vorausgehende oder begleitende Behandlung mit intravenös angewendeten Bisphosphonaten erhalten hatten, für die Osteonekrosen des Kieferknochens ein bekanntes Risiko sind. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Gabe von ZALTRAP und intravenös angewendeten Bisphosphonaten.
Invasive zahnmedizinische Eingriffe sind ebenfalls ein bekannter Risikofaktor. Eine zahnärztliche Untersuchung und geeignete zahnmedizinische Vorsichtsmaßnahmen sind vor dem Beginn der Behandlung mit ZALTRAP zu erwägen. Bei Patienten, die mit ZALTRAP behandelt werden und die zuvor mit intravenös angewendeten Bisphosphonaten behandelt wurden oder diese aktuell erhalten, sollten invasive zahnmedizinische Eingriffe nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.8).

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
In der Phase-III-Zulassungsstudie bei MCRC-Patienten wurden keine Fälle von PRES beobachtet. In anderen Studien wurde PRES bei Patienten beobachtet, die mit Aflibercept als Monotherapie und in Kombination mit anderen Chemotherapien behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

PRES kann zusammen mit einem veränderten Geisteszustand, Krampfanfällen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Sehstörungen auftreten. Die Diagnose von PRES wird durch eine Magnetresonanztomografie (MRT) bestätigt.

Bei Patienten, die PRES entwickeln, sollte Aflibercept abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten
Ältere Patienten über 65 Jahre hatten ein erhöhtes Risiko für Durchfall, Schwindel, Asthenie, Gewichtsverlust und Dehydratation. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen, um schnell Anzeichen und Symptome für Durchfall und Dehydratation zu entdecken und zu behandeln und so das mögliche Risiko zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.8).

Nierenfunktionsstörung
Es liegen sehr begrenzte Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung vor, die mit Aflibercept behandelt wurden. Für Aflibercept ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Performancestatus und Komorbiditäten
Patienten mit einem ECOG-Performancestatus ≥ 2 oder mit erheblichen Komorbiditäten können ein höheres Risiko für ein schlechteres Behandlungsergebnis haben und sollten engmaschig auf eine frühe klinische Verschlechterung überwacht werden.

Nicht zugelassene intravitreale Anwendung
ZALTRAP ist eine hyperosmotische Lösung, deren Formulierung nicht mit der intraokulären Umgebung kompatibel ist. ZALTRAP darf nicht als intravitreale Injektion gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

ZALTRAP enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält bis zu 22 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Populationspharmakokinetische Untersuchungen und Vergleiche zwischen Studien ergaben keine pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Aflibercept und dem FOLFIRI-Regime.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen
Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit ZALTRAP eine Schwangerschaft zu vermeiden, und sollten über eine mögliche Gefährdung des Fötus unterrichtet werden. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit ZALTRAP behandelt werden, müssen während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Dosis der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft
Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Aflibercept bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da die Angiogenese entscheidend für die Entwicklung des Fötus ist, kann die Hemmung der Angiogenese nach der Anwendung von ZALTRAP unerwünschte Auswirkungen auf die Schwangerschaft haben. ZALTRAP sollte nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko während der Schwangerschaft rechtfertigt. Wenn eine Patientin während der Behandlung mit ZALTRAP schwanger wird, sollte sie über die mögliche Gefährdung des Fötus unterrichtet werden.

Stillzeit
Es wurden keine Studien über den Einfluss von ZALTRAP auf die Milchproduktion, dessen Vorhandensein in der Muttermilch oder dessen Auswirkungen auf das gestillte Kind durchgeführt.

Es ist nicht bekannt, ob Aflibercept in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit ZALTRAP verzichtet werden soll/die Behandlung mit ZALTRAP zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität
Auf der Grundlage von tierexperimentellen Studien an Affen ist es wahrscheinlich, dass die männliche und weibliche Fertilität während der Behandlung mit Aflibercept beeinträchtigt ist (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ZALTRAP hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn bei Patienten Symptome auftreten, die ihre Sehkraft, Konzentration oder Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, sollten sie darauf hingewiesen werden, kein Fahrzeug zu lenken und keine Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Sicherheit von ZALTRAP in Kombination mit FOLFIRI wurde an 1.216 bereits zuvor wegen eines metastasierten kolorektalen Karzinoms behandelten Patienten untersucht, von denen 611 Patienten mit ZALTRAP 4 mg/kg alle zwei Wochen (ein Zyklus) und 605 Patienten mit Placebo/FOLFIRI im Rahmen einer Phase-III-Studie behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 9 Zyklen im ZALTRAP/FOLFIRI-Regime.

Die häufigsten Nebenwirkungen (alle Schweregrade, Auftreten bei ≥ 20 %), die um mindestens 2 % häufiger im ZALTRAP/FOLFIRI-Regime als im Placebo/FOLFIRI-Regime auftraten, waren in absteigender Reihenfolge (nach Häufigkeit) Leukopenie, Durchfall, Neutropenie, Proteinurie, erhöhter Aspartataminotransferase-(ASAT-)Wert, Stomatitis, Müdigkeit, Thrombozytopenie, erhöhter Alaninaminotransferase-(ALAT-)Wert, Hypertonie, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit, Nasenbluten, Abdominalschmerz, Dysphonie, erhöhtes Serumkreatinin und Kopfschmerzen (siehe Tabelle 1).

Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3–4 (Auftreten bei ≥ 5 %), die um mindestens 2 % häufiger im ZALTRAP/FOLFIRI-Regime als im Placebo/FOLFIRI-Regime auftraten, waren in absteigender Reihenfolge (nach Häufigkeit) Neutropenie, Durchfall, Hypertonie, Leukopenie, Stomatitis, Müdigkeit, Proteinurie und Asthenie (siehe Tabelle 1).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem endgültigen Abbruch bei ≥ 1 % der mit ZALTRAP/FOLFIRI behandelten Patienten führten, waren Gefäßerkrankungen (3,8 %), einschließlich

Hypertonie (2,3 %), Infektionen (3,4 %), Asthenie/Müdigkeit (1,6 %, 2,1 %), Durchfall (2,3 %), Dehydratation (1 %), Stomatitis (1,1 %), Neutropenie (1,1 %), Proteinurie (1,5 %) und Lungenembolie (1,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen und auffällige Laborwerte, die bei Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime im Vergleich zu Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime beobachtet wurden, sind in Tabelle 1 nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Systemorganklassen-Terminologie und der Häufigkeit aufgelistet. Nebenwirkungen in Tabelle 1 sind entweder definiert als jegliche klinische Nebenwirkung oder als auffällige Laborwerte, die eine höhere Inzidenz mit ≥ 2 % (alle Schweregrade) in der Aflibercept-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe in der MCRC-Studie haben, einschließlich derjenigen, die den Schwellenwert nicht erreichen, aber mit den Nebenwirkungen der Anti-VEGF-Klasse übereinstimmen und in jeder Studie mit Aflibercept beobachtet worden sind. Der Schweregrad der Nebenwirkungen wird nach NCI CTC, Version 3.0 (Grad ≥ 3 = G ≥ 3), eingestuft. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten beziehen sich auf alle Schweregrade und werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 – Nebenwirkungen, beobachtet bei Patienten, die mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime in der MCRC-Studie behandelt wurden

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	
Häufigkeit	**Alle Schweregrade**	**Grad ≥ 3**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektion (1)	Infektion (1)
Häufig	neutropenische Infektion/Sepsis (1) Harnwegsinfektion Nasopharyngitis	neutropenische Infektion/Sepsis (1)
Gelegentlich		Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Leukopenie (2) Neutropenie (1), (2) Thrombozytopenie (2)	Leukopenie (2) Neutropenie (2)
Häufig	febrile Neutropenie	febrile Neutropenie Thrombozytopenie (2)
Erkrankungen des Immunsystems		
Häufig	Überempfindlichkeit (1)	
Gelegentlich		Überempfindlichkeit (1)

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	
Häufigkeit	**Alle Schweregrade**	**Grad ≥ 3**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Appetit vermindert Gewichtsverlust	
Häufig	Dehydratation (1)	Dehydratation (1) Appetit vermindert Gewichtsverlust
Herzerkrankungen		
Gelegentlich	Herzinsuffizienz bis hin zum Herzversagen	
Selten	Auswurffraktion vermindert	
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Kopfschmerzen	
Häufig		Kopfschmerzen
Gelegentlich	PRES (1), (4)	PRES (1), (4)
Gefäßerkrankungen		
Sehr häufig	Hypertonie (1) Blutung (1)	Hypertonie
Häufig	arterielle Thromboembolie (1) venöse Thromboembolie (1)	arterielle Thromboembolie (1) venöse Thromboembolie (1) Blutung (1)
Nicht bekannt	Aneurysmen und Arteriendissektionen	

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	
Häufigkeit	**Alle Schweregrade**	**Grad ≥ 3**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Sehr häufig	Dyspnoe Epistaxis Dysphonie	
Häufig	Schmerzen im Oropharynx Rhinorrhö	
Gelegentlich		Dyspnoe Epistaxis Dysphonie Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Durchfall (1) Stomatitis Abdominalschmerz Schmerzen im Oberbauch	Durchfall (1) Stomatitis
Häufig	Rektalblutung Fistel (1) Stomatitis aphthosa Hämorrhoiden Proktalgie Zahnschmerzen	Abdominalschmerz Schmerzen im Oberbauch
Gelegentlich	GI Perforation (1)	GI Perforation (1) Rektalblutung Fistel (1) Stomatitis aphthosa Proktalgie
Leber- und Gallenerkrankungen		
Sehr häufig	erhöhte ASAT (2) erhöhte ALAT (2)	
Häufig		erhöhte ASAT (2) erhöhte ALAT (2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Sehr häufig	palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom	
Häufig	Hauthyperpigmentierung	palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom
Gelegentlich	gestörte Wundheilung (1)	gestörte Wundheilung (1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gelegentlich	Osteonekrose des Kieferknochens	

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**	
Häufigkeit	**Alle Schweregrade**	**Grad ≥ 3**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Sehr häufig	Proteinurie (1), (3) erhöhtes Serumkreatinin	
Häufig		Proteinurie (1), (3)
Gelegentlich	nephrotisches Syndrom (1) thrombotische Mikroangiopathie (1)	nephrotisches Syndrom (1) thrombotische Mikroangiopathie (1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Schwächezustände	Schwächezustände

Hinweis: Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA, Version MedDRA13.1, aufgelistet und gemäß NCI CTC, Version 3.0, bewertet.
(1) Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ in diesem Abschnitt.
(2) Basierend auf Laborwerten (Prozentzahlen von Patienten mit Laboruntersuchungen).
(3) Zusammenstellung von klinischen und Labordaten.
(4) Nicht in der MCRC-Studie beobachtet; PRES wurde jedoch bei Patienten beobachtet, die in anderen Studien mit Aflibercept als Monotherapie oder in Kombinationen mit anderen Chemotherapien als FOLFIRI behandelt wurden.

In der MCRC-Zulassungsstudie traten bei ≥ 20 % der Patienten Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Alopezie, erhöhte alkalische Phosphatase-Werte und Hyperbilirubinämie auf. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar, und der Unterschied zwischen den Gruppen hat ≥ 2 % des Vorkommens unter dem ZALTRAP/FOLFIRI-Regime nicht überschritten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutung
Patienten, die mit ZALTRAP behandelt werden, weisen ein erhöhtes Blutungsrisiko, einschließlich schwerwiegender und manchmal tödlicher Blutungsereignisse, auf. In der MCRC-Zulassungsstudie wurden bei 37,8 % der Patienten, die mit dem ZALTRAP/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, Blutungsereignisse (alle Schweregrade) beobachtet, im Vergleich zu 19,0 % der mit Placebo/FOLFIRI behandelten Patienten. Die häufigste Blutungsform war leichtes (Grad 1–2) Nasenbluten bei 27,7 % der Patienten unter ZALTRAP/FOLFIRI. Blutungen Grad 3–4, einschließlich Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Hämaturie und Blutungen nach der Behandlung, wurden bei 2,9 % der Patienten unter ZALTRAP/FOLFIRI beobachtet, im Vergleich zu 1,7 % der Patienten, die das Placebo/FOLFIRI-Regime erhielten. In anderen Studien kam es zu schweren intrakraniellen Blutungen und Lungenblutungen/Hämoptysis, einschließlich tödlicher Ereignisse, bei mit ZALTRAP behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Gastrointestinale Perforation
Bei Patienten, die mit ZALTRAP behandelt wurden, wurden Fälle von GI Perforation, einschließlich tödlicher GI Perforation, beobachtet. In der MCRC-Zulassungsstudie wurden bei 3 von 611 (0,5 %) der mit dem ZALTRAP/FOLFIRI-Regime behandelten Patienten gastrointestinale Perforationen (alle Schweregrade) beobachtet, im Vergleich zu 3 von 605 (0,5 %) der Patienten unter Placebo/FOLFIRI. Bei allen 3 Patienten (0,5 %) mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime und bei 2 Patienten (0,3 %) mit Placebo/FOLFIRI-Regime handelte es sich dabei um gastrointestinale Perforationen Grad 3–4. In drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Kolorektal-, Pankreas- und Lungenkarzinompopulationen) lag die Inzidenz für gastrointestinale Perforationen (alle Schweregrade) bei 0,8 % bei mit ZALTRAP behandelten Patienten und bei 0,3 % bei Patienten, die Placebo erhielten. Bei 0,8 % der mit ZALTRAP behandelten Patienten und bei 0,2 % der Patienten, die Placebo erhielten, handelte es sich dabei um gastrointestinale Perforationen Grad 3–4 (siehe Abschnitt 4.4).

Fistelbildung
Bei mit ZALTRAP behandelten Patienten kam es zu GI und nicht GI Fistelbildungen. In der MCRC-Zulassungsstudie wurden bei 9 von 611 (1,5 %) der Patienten unter ZALTRAP/FOLFIRI Fisteln (anal, enterovesikal, enterokutan, kolovaginal und intestinal) beobachtet, im Vergleich zu 3 von 605 (0,5 %) der mit dem Placebo/FOLFIRI-Regime behandelten Patienten. Bei 2 der mit ZALTRAP behandelten Patienten (0,3 %) und bei 1 mit Placebo behandelten Patienten (0,2 %) entwickelten sich gastrointestinale Fisteln Grad 3. In drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Kolorektal-, Pankreas- und Lungenkarzinompopulationen) lag die Inzidenz für Fisteln (alle Schweregrade) bei 1,1 % bei mit ZALTRAP behandelten Patienten und bei 0,2 % bei Patienten, die Placebo erhielten. Bei 0,2 % der mit ZALTRAP behandelten Patienten und bei 0,1 % der Patienten, die Placebo erhielten, handelte es sich dabei um Fisteln Grad 3–4 (siehe Abschnitt 4.4).

Hypertonie
In der MCRC-Zulassungsstudie wurde Hypertonie (alle Schweregrade) bei 41,2 % der mit ZALTRAP/FOLFIRI behandelten Patienten beobachtet sowie bei 10,7 % der mit Placebo/FOLFIRI behandelten Patienten. Bei Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime wurde ein erhöhtes Risiko für Hypertonie, Grad 3–4 (darunter Hypertonie und ein Fall von essenzieller Hypertonie), beobachtet. Bei 1,5 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime und bei 19,1 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime wurde Grad-3-Hypertonie (die eine Anpassung der momentanen antihypertensiven Therapie oder eine Behandlung mit mehr als einem Arzneimittel erforderlich machte) beobachtet. Bei 1 Patienten (0,2 %) mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime trat eine Grad-4-Hypertonie (hypertensive Krise) auf. Unter den Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime, die eine Hypertonie der Grade 3–4 entwickelten, setzte diese bei 54 % von ihnen während der ersten beiden Behandlungszyklen ein (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombotische und embolische Ereignisse
Arterielle thromboembolische Ereignisse
In der Zulassungsstudie bei MCRC-Patienten wurden ATE (einschließlich transitorischer ischämischer Attacke, Schlaganfall, Angina Pectoris, intrakardialen Thrombus, Myokardinfarkt, arterieller Embolie und ischämischer Kolitis) bei 2,6 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime und bei 1,5 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime beobachtet. Bei 11 Patienten (1,8 %) mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime und bei 3 Patienten (0,5 %) mit Placebo/FOLFIRI-Regime handelte es sich dabei um Ereignisse der Grade 3–4. In drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Kolorektal-, Pankreas- und Lungenkarzinompopulationen) lag die Inzidenz für ATE (alle Schweregrade) bei 2,3 % bei mit ZALTRAP behandelten Patienten und bei 1,7 % bei Patienten, die Placebo erhielten. Bei 1,7 % der mit ZALTRAP behandelten Patienten und bei 1,0 % der Patienten, die Placebo erhielten, handelte es sich dabei um ATE Grad 3–4 (siehe Abschnitt 4.4).

Venöse thromboembolische Ereignisse
Zu venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) gehören tiefe Venenthrombose und Lungenembolie. In der MCRC-Zulassungsstudie traten bei 9,3 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime VTE aller Schweregrade auf, im Vergleich zu 7,3 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Bei 7,9 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime traten VTE der Grade 3–4 auf, im Vergleich zu 6,3 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Bei 4,6 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime trat eine Lungenembolie auf, im Vergleich zu 3,5 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. In allen drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (kolorektale, Pankreas- und Lungenkarzinompopulationen) betrug das Vorkommen von VTE (alle Schweregrade) 7,1 % bei mit ZALTRAP behandelten Patienten und 7,1 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Proteinurie
In der Zulassungsstudie bei MCRC-Patienten wurde Proteinurie (festgestellt aufgrund von klinischen Daten und Labordaten) bei 62,2 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime im Vergleich zu 40,7 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime beobachtet. Bei 7,9 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime trat Proteinurie der Grade 3–4 auf, im Vergleich zu 1,2 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Das nephrotische Syndrom trat bei 2 Patienten (0,5 %) mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime auf und bei keinem Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Bei 1 Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime, der an Proteinurie und Hypertonie litt, wurde eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) diagnostiziert. In drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Kolorektal-, Pankreas- und Lungenkarzinompopulationen) lag die Inzidenz für ein nephrotisches Syndrom (alle Schweregrade) bei 0,5 % bei mit ZALTRAP behandelten Patienten und bei 0,1 % bei Patienten, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie und neutropenische Komplikationen
In der MCRC-Zulassungsstudie wurde Neutropenie (alle Schweregrade) bei 67,8 % der mit ZALTRAP/FOLFIRI behandelten Patienten beobachtet sowie bei 56,3 % der mit Placebo/FOLFIRI behandelten Patienten. Bei 36,7 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime trat Neutropenie der Grade 3–4 auf, im Vergleich zu 29,5 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Die häufigste neutropenische Komplikation der Grade 3–4 war das Auftreten von febriler Neutropenie bei 4,3 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime im Vergleich zu 1,7 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Bei 1,5 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime und bei 1,2 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime kam es zu einer neutropenischen Infektion/Sepsis der Grade 3–4 (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen
Infektionen traten häufiger bei Patienten auf, die das ZALTRAP/FOLFIRI-Regime erhielten (46,2 %, alle Schweregrade; 12,3 %, Grad 3–4), als bei Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime (32,7 %, alle Schweregrade; 6,9 %, Grad 3–4); dazu gehörten Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Infektion an der Katheterstelle und Zahninfektion.

Durchfall und Dehydratation
In der MCRC-Zulassungsstudie wurde Durchfall (alle Schweregrade) bei 69,2 % der mit ZALTRAP/FOLFIRI behandelten Patienten beobachtet sowie bei 56,5 % der mit Placebo/FOLFIRI behandelten Patienten. Dehydratation (alle Schweregrade) wurde bei 9,0 % der mit ZALTRAP/FOLFIRI behandelten Patienten und bei 3,0 % der mit Placebo/FOLFIRI behandelten Patienten beobachtet. Bei 19,3 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime trat Durchfall der Grade 3–4 auf, im Vergleich zu 7,8 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime. Bei 4,3 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime trat Dehydratation der Grade 3–4 auf, im Vergleich zu 1,3 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeitsreaktionen
In der Zulassungsstudie bei MCRC-Patienten wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen bei 0,3 % der Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime und bei 0,5 % der Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Wundheilungsstörungen
Die Behandlung mit ZALTRAP wird mit einem Risiko für Wundheilungsstörungen assoziiert (Wunddehiszenz, Anastomosenleck). In der MCRC-Zulassungsstudie wurden bei 3 Patienten (0,5 %) mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime und bei 5 Patienten (0,8 %) mit Placebo/FOLFIRI-Regime Wundheilungsstörungen beobachtet. Bei 2 Patienten (0,3 %) mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime wurden Wundheilungsstörungen, Grad 3, beobachtet, wohingegen dies bei keinem der Patienten unter dem Placebo/FOLFIRI-Regime beobachtet wurde. In drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Kolorektal-, Pankreas- und Lungenkarzinompopulationen) lag die Inzidenz für Wundheilungsstörungen (alle Schweregrade) bei 0,5 % bei mit ZALTRAP behandelten Patienten und bei 0,4 % bei Patienten, die Placebo erhielten. Bei 0,2 % der mit ZALTRAP behandelten Patienten und bei keinem Patienten, der Placebo erhielt, handelte es sich dabei um Wundheilungsstörungen Grad 3–4 (siehe Abschnitt 4.4).

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
In der Phase-III-Zulassungsstudie bei MCRC-Patienten wurde kein PRES beobachtet. In anderen Studien wurde PRES bei Patienten beobachtet, die ZALTRAP als Monotherapie (0,5 %) und in Kombination mit anderen Chemotherapien erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Nebenwirkungen und auffällige Laborwerte wurden mit einem ≥ 5%igen Unterschied (alle Schweregrade) bei Patienten unter dem ZALTRAP/FOLFIRI-Regime gegenüber Patienten, die mit dem Placebo/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, beobachtet
Die folgenden Nebenwirkungen und auffälligen Laborwerte wurden mit einem mindestens 5%igen Unterschied (alle Schweregrade) bei Patienten unter dem ZALTRAP/FOLFIRI-Regime gegenüber Patienten, die mit dem Placebo/FOLFIRI-Regime behandelt wurden, beobachtet (in absteigender Reihenfolge nach Häufigkeit): Leukopenie (78,3 % versus 72,4 %, alle Schweregrade; 15,6 % versus 12,2 %, Grad 3–4), erhöhter ASAT-Wert (57,5 % versus 50,2 %, alle Schweregrade; 3,1 % versus 1,7 %, Grad 3–4), Stomatitis (50,1 % versus 32,9 %, alle Schweregrade; 12,8 % versus 4,6 %, Grad 3–4), Ermüdung (47,8 % versus 39,0 %, alle Schweregrade; 12,6 % versus 7,8 %, Grad 3–4), Thrombozytopenie (47,4 % versus 33,8 %, alle Schweregrade; 3,3 % versus 1,7 %, Grad 3–4), erhöhter ALAT-Wert (47,3 % versus 37,1 %, alle Schweregrade; 2,7 % versus 2,2 %, Grad 3–4), verminderter Appetit (31,9 % versus 23,8 %, alle Schweregrade; 3,4 % versus 1,8 %, Grad 3–4), Gewichtsverlust (31,9 % versus 14,4 %, alle Schweregrade; 2,6 % versus 0,8 %, Grad 3–4), Dysphonie (25,4 % versus 3,3 %, alle Schweregrade; 0,5 % versus 0, Grad 3–4), Kopfschmerzen (22,3 % versus 8,8 %, alle Schweregrade; 1,6 % versus 0,3 %, Grad 3–4), Asthenie (18,3 % versus 13,2 %, alle Schweregrade; 5,1 % versus 3,0 %, Grad 3–4), palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom (11,0 % versus 4,3 %, alle Schweregrade; 2,8 % versus 0,5 %, Grad 3–4) und Hauthyperpigmentierung (8,2 % versus 2,8 %, alle Schweregrade; 0 versus 0, Grad 3–4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Andere besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
In der Zulassungsstudie bei MCRC-Patienten waren von 611 Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime 172 (28,2 %) ≥ 65 und < 75 Jahre alt und 33 (5,4 %) waren ≥ 75 Jahre alt. Bei älteren Patienten (mindestens 65 Jahre) ist das Auftreten von Nebenwirkungen möglicherweise wahrscheinlicher. Das Auftreten von Durchfall, Schwindelgefühl, Asthenie, Gewichtsabnahme und Dehydratation lag bei älteren Patienten um ≥ 5 % höher als bei jüngeren. Ältere Patienten müssen engmaschig hinsichtlich der Entwicklung von Durchfall und potenzieller Dehydratation überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung
Unter den Patienten, die ZALTRAP erhielten, erwiesen sich in drei placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien die Nebenwirkungen bei Patienten, die bei Baseline eine leichte Nierenfunktionsstörung aufwiesen (N = 352), als vergleichbar mit denen bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung (N = 642). Die Anzahl von Patienten mit mittelschwerer/schwerer Nierenfunktionsstörung bei Baseline (N = 49), die mit ZALTRAP behandelt wurden, war begrenzt. Bei diesen Patienten waren die Ereignisse, die nicht im Zusammenhang mit den Nieren standen, generell vergleichbar zwischen den Patienten mit Nierenfunktionsstörung und ohne Nierenfunktionsstörung, mit Ausnahme einer > 10 % höheren Inzidenz von Dehydratation (alle Schweregrade) (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität
Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei ZALTRAP ein Potenzial für Immunogenität.

Generell wurde in allen klinischen onkologischen Studien ein ähnliches Vorkommen von Reaktionen (nach Baseline) auf gegen das Arzneimittel gerichtete Antikörper (anti-drug antibody – ADA) mit niedrigem Titerwert bei den ADA-Assays sowohl bei mit Placebo als auch mit ZALTRAP behandelten Patienten beobachtet (3,3 % bzw. 3,8 %). Antikörper-Reaktionen auf Aflibercept mit hohem Titerwert wurden bei keinem Patienten nachgewiesen. Insgesamt 17 mit ZALTRAP behandelte Patienten (1,6 %) und 2 placebobehandelte Patienten (0,2 %) erhielten auch ein positives Ergebnis im Test über neutralisierende Antikörper. In der Zulassungsstudie bei MCRC-Patienten war das Verhältnis an positiven Reaktionen in den ADA-Assays bei Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime höher (18/526 [3,4 %]) als bei Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime (8/521 [1,5 %]). In der Zulassungsstudie bei MCRC-Patienten gab es auch in den Tests über neutralisierende Antikörper bei Patienten mit Placebo/FOLFIRI-Regime mehr positive Ergebnisse (2/526 [0,38 %]) als bei Patienten mit ZALTRAP/FOLFIRI-Regime (1/521 [0,19 %]). Es wurde keine Wirkung auf das pharmakokinetische Profil von Aflibercept bei Patienten mit positiven Ergebnissen in den Immunogenitätstests beobachtet.

Wenn man die ähnlichen ADA-Assay-Ergebnisse bei Patienten, die Placebo bzw. ZALTRAP erhielten, berücksichtigt, wird das tatsächliche Vorkommen von Immunogenität mit ZALTRAP, basierend auf diesen Tests, wahrscheinlich überschätzt.

Immunogenitätsdaten hängen stark von der Sensitivität und der Genauigkeit des Assays ab. Außerdem kann das beobachtete Vorkommen von Antikörper-Positivität in einem Assay durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, wie etwa Umgang mit den Proben, Timing der Probenentnahme, Begleitarzneimittel und zugrunde liegende Krankheiten. Aus diesen Gründen kann der Vergleich zwischen dem Auftreten von Antikörpern bei ZALTRAP und dem Auftreten von Antikörpern bei anderen Produkten täuschen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Daten zur Sicherheit von Aflibercept erhältlich, wenn es in Dosen von mehr als 7 mg/kg alle zwei Wochen oder 9 mg/kg alle drei Wochen gegeben wird. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei diesen Dosierungen waren ähnlich wie bei therapeutischer Dosierung.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für eine Überdosierung von ZALTRAP. Fälle von Überdosierungen sollten mithilfe von entsprechenden unterstützenden Maßnahmen, insbesondere in Hinsicht auf die Überwachung und die Behandlung von Hypertonie und Proteinurie, gehandhabt

werden. Der Patient sollte unter strenger ärztlicher Aufsicht verbleiben, um so etwaige Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX44.

Wirkmechanismus
Die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren A und B (VEGF-A, VEGF-B) sowie der plazentare Wachstumsfaktor (PlGF) gehören zur VEGF-Familie der angiogenen Faktoren, die als potente mitogene, chemotaktische und vaskuläre Durchlässigkeitsfaktoren für Endothelzellen agieren können. VEGF-A agiert mittels zwei Rezeptor-Tyrosinkinasen, VEGFR-1 und VEGFR-2, die sich an den Oberflächen der Endothelzellen befinden. P1GF und VEGF-B binden nur an VEGFR-1, der sich auch an der Oberfläche von Leukozyten befindet. Eine übermäßige Aktivierung dieser Rezeptoren durch VEGF-A kann zu pathologischer Neovaskularisation und übermäßiger vaskulärer Durchlässigkeit führen. Auch PlGF steht im Zusammenhang mit pathologischer Neovaskularisation und der Rekrutierung von inflammatorischen Zellen in Tumore.

Aflibercept, in der wissenschaftlichen Literatur auch als VEGF-Trap bekannt, ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das aus VEGF-bindenden Teilen aus den extrazellulären Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren 1 und 2 besteht, fusioniert mit dem Fc-Teil des humanen IgG1. Aflibercept wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) hergestellt. Aflibercept ist ein Glykoprotein-Dimer mit einem Proteinmolekulargewicht von 97 Kilodalton (kDa) und besitzt eine Glykosilierung, die zusätzlich 15 % der gesamten Molekularmasse ausmacht, was ein gesamtes Molekulargewicht von 115 kDa ergibt.

Aflibercept agiert als löslicher Rezeptor, der an VEGF-A bindet, und zwar mit höherer Affinität als dessen native Rezeptoren, aber auch an die Liganden PlGF und VEGF-B. Indem es so als „Ligandenfalle“ wirkt, hindert Aflibercept endogene Liganden daran, an ihre verwandten Rezeptoren zu binden, und blockiert dadurch die rezeptorvermittelte Signalübertragung.

Aflibercept blockiert die Aktivierung von VEGF-Rezeptoren und die Proliferation von Endothelzellen und hemmt dadurch das Wachstum von neuen Gefäßen, die Tumore mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen.

Aflibercept bindet an den humanen VEGF-A (Gleichgewichtsdissoziationskonstante K_D 0,5 pM für VEGF-A_{165} und 0,36 pM für VEGF-A_{121}), an den humanen PlGF (K_D 39 pM für PlGF-2) und an den humanen VEGF-B (K_D 1,92 pM), um einen stabilen, inerten Komplex ohne nachweisbare biologische Aktivität zu bilden.

Pharmakodynamische Wirkungen
Die Anwendung von Aflibercept an Mäusen mit Tumoren aus Allotransplantationen oder Xenotransplantationen hemmte das Wachstum von verschiedenen Krebsarten.

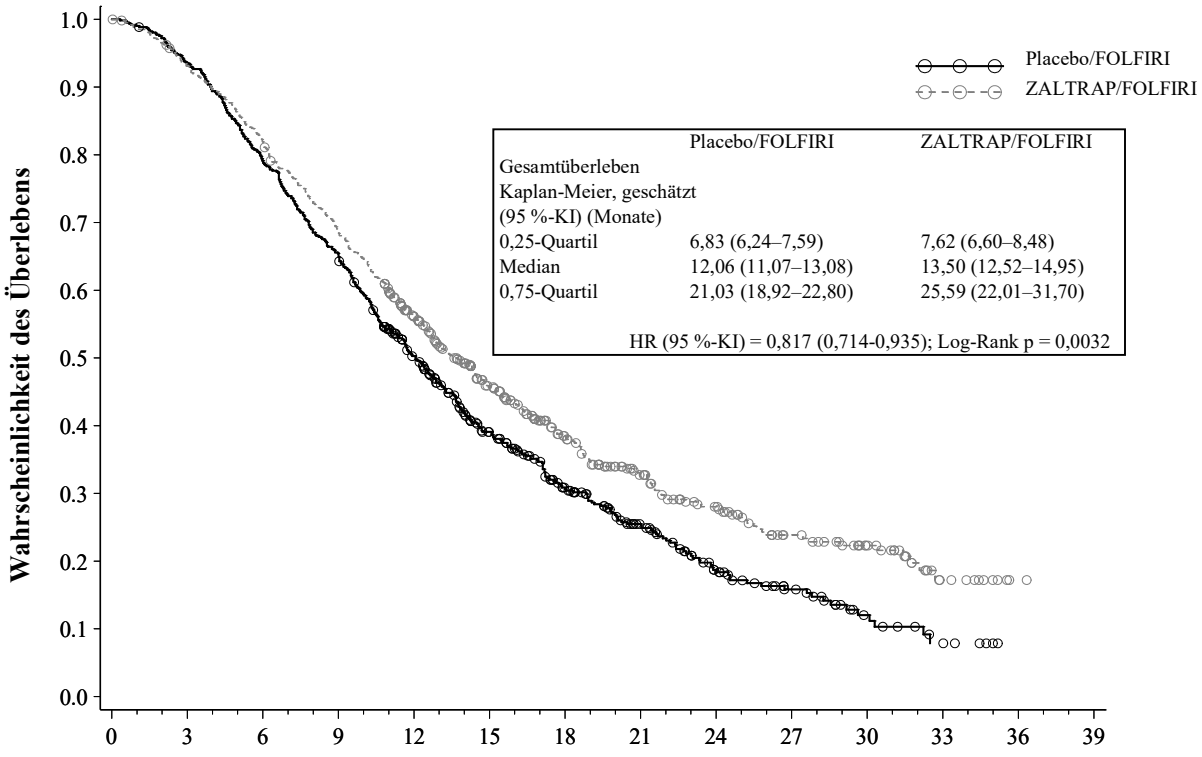
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZALTRAP wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die mit einer auf Oxaliplatin basierenden Therapie vorbehandelt worden waren und zuvor entweder Bevacizumab erhalten hatten oder nicht, bewertet. Insgesamt wurden 1.226 Patienten im Verhältnis 1 : 1 in folgende Gruppen randomisiert: ZALTRAP (N = 612; 4 mg/kg in Form einer einstündigen intravenösen Infusion an Tag 1) oder Placebo (N = 614), in Kombination mit 5-Fluorouracil + Irinotecan (FOLFIRI: Irinotecan 180 mg/m^2, intravenöse Infusion über 90 Minuten und Folinsäure [DL-racemisch] 400 mg/m² intravenöse Infusion über 2 Stunden gleichzeitig an Tag 1, mittels Y-Konnektor, gefolgt von 5-FU 400 mg/m² intravenösem Bolus, gefolgt von 5-FU 2.400 mg/m² intravenöser Dauerinfusion über 46 Stunden). Die Behandlungszyklen beider Arme wurden alle zwei Wochen wiederholt. Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder einer nicht akzeptablen Toxizität. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben. Die Zuteilung zu den Behandlungen wurde nach ECOG-Performance-Status (0 versus 1 versus 2) und gemäß zuvor erfolgten Therapie mit Bevacizumab (ja oder nein) stratifiziert.

Die demografischen Daten waren zwischen den Behandlungsarmen gut ausgeglichen (Alter, ethnische Zugehörigkeit, ECOG-Performance-Status und Status bezüglich vorheriger Bevacizumab-Behandlung). Bei den 1.226 in die Studie randomisierten Patienten betrug das mediane Alter 61 Jahre, 58,6 % waren männlich, 97,8 % wiesen einen ECOG-Performance-Status (PS) zur Baseline von 0 oder 1 auf und 2,2 % wiesen einen ECOG-Performance-Status (PS) zur Baseline von 2 auf. Von den 1.226 randomisierten Patienten hatten 89,4 % der mit Placebo/FOLFIRI behandelten Patienten und 90,2 % der mit ZALTRAP/FOLFIRI behandelten Patienten zuvor in metastasiertem/fortgeschrittenem Zustand eine Kombinationschemotherapie auf Oxaliplatin-Basis erhalten. Etwa 10 % der Patienten (10,4 % und 9,8 % der Patienten im Placebo/FOLFIRI- bzw. ZALTRAP/FOLFIRI-Regime) hatten zuvor eine adjuvante Chemotherapie auf Oxaliplatin-Basis erhalten und entwickelten eine Krankheitsprogression unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie. Die Regime auf Oxaliplatin-Basis wurden bei 373 Patienten (30,4 %) in Kombination mit Bevacizumab angewendet.

Die Gesamtergebnisse bezüglich der Wirksamkeit des ZALTRAP/FOLFIRI-Regimes versus Placebo/FOLFIRI-Regime sind in Abbildung 1 und Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt.

Abbildung 1 – Gesamtüberleben (Monate) – Kaplan-Meier-Kurven nach Behandlungsgruppe – ITT-Population



	Placebo/FOLFIRI	ZALTRAP/FOLFIRI
Gesamtüberleben Kaplan-Meier, geschätzt (95 %-KI) (Monate)		
0,25-Quartil	6,83 (6,24–7,59)	7,62 (6,60–8,48)
Median	12,06 (11,07–13,08)	13,50 (12,52–14,95)
0,75-Quartil	21,03 (18,92–22,80)	25,59 (22,01–31,70)
	HR (95 %-KI) = 0,817 (0,714-0,935); Log-Rank p = 0,0032	

Anzahl der Patienten unter Risiko						
Placebo	614	485	286	131	51	14
ZALTRAP	612	498	311	148	75	33
Überlebenswahrscheinlichkeit (%)						
Placebo		79,1	50,3	30,9	18,7	12,0
ZALTRAP		81,9	56,1	38,5	28,0	22,3

Tabelle 2 – Hauptwirksamkeitsendpunkte[a] – ITT-Population

	Placebo/FOLFIRI (N = 614)	**ZALTRAP/FOLFIRI (N = 612)**
Gesamtüberleben (*Overall Survival,* OS)		
Anzahl von Todesfällen, (n [%])	460 (74,9 %)	403 (65,8 %)
Medianes Gesamtüberleben (95 %-KI) (Monate)	12,06 (11,07 bis 13,08)	13,50 (12,52 bis 14,95)
Stratifizierte Hazard Ratio (95 %-KI)	0,817 (0,714 bis 0,935)	
Stratifizierter p-Wert im Log-Rank-Test	0,0032	
Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*, PFS)[b]		
Anzahl von Ereignissen, (n [%])	454 (73,9 %)	393 (64,2 %)
Medianes PFS (95 %-KI) (Monate)	4,67 (4,21 bis 5,36)	6,90 (6,51 bis 7,20)
Stratifizierte Hazard Ratio (95 %-KI)	0,758 (0,661 bis 0,869)	
Stratifizierter p-Wert im Log-Rank-Test	0,00007	
Gesamtansprechrate (CR + PR) (95 %-KI) (%)[c]	11,1 (8,5 bis 13,8)	19,8 (16,4 bis 23,2)
Stratifizierter p-Wert im Cochran-Mantel-Haenszel-Test	0,0001	

[a]Stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 versus 1 versus 2) und nach Bevacizumab-Vorbehandlung (ja versus nein).

[b]PFS (basierend auf der Tumorbeurteilung durch das unabhängige Expertenkomitee): Die Signifikanzschwelle ist auf 0,0001 festgelegt.

[c]Objektive Gesamtansprechrate gemäß unabhängigem Expertenkomitee.

Analysen des Gesamtüberlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach Stratifikationsfaktoren wurden durchgeführt. Es wurde eine zahlenmäßig geringere Behandlungswirkung des ZALTRAP/FOLFIRI-Regimes in Bezug auf das OS bei Patienten mit Bevacizumab-Vorbehandlung im Vergleich zu Patienten ohne Bevacizumab-Vorbehandlung gezeigt, ohne Beleg für eine Heterogenität in der Behandlungswirkung (nicht signifikanter Interaktionstest). Die Ergebnisse mit/ohne Bevacizumab-Vorbehandlung sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 – OS und PFS mit/ohne Bevacizumab-Vorbehandlung[a] – ITT-Population

	Placebo/FOLFIRI (N = 614)	**ZALTRAP/FOLFIRI (N = 612)**
Gesamtüberleben		
Patienten mit Bevacizumab-Vorbehandlung, (n [%])	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Medianes OS (95 %-KI) (Monate)	11,7 (9,96 bis 13,77)	12,5 (10,78 bis 15,47)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,862 (0,676 bis 1,100)	
Patienten ohne Bevacizumab-Vorbehandlung, (n [%])	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Medianes OS (95 %-KI) (Monate)	12,4 (11,17 bis 13,54)	13,9 (12,72 bis 15,64)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,788 (0,671 bis 0,925)	
Progressionsfreies Überleben		
Patienten mit Bevacizumab-Vorbehandlung, (n [%])	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Medianes PFS (95 %-KI) (Monate)	3,9 (3,02 bis 4,30)	6,7 (5,75 bis 8,21)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,661 (0,512 bis 0,852)	
Patienten ohne Bevacizumab-Vorbehandlung, (n [%])	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Medianes PFS (95 %-KI) (Monate)	5,4 (4,53 bis 5,68)	6,9 (6,37 bis 7,20)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,797 (0,679 bis 0,936)	

[a]Wie durch IVRS ermittelt.

Eine Analyse des OS und PFS nach ECOG-Performance-Status wurde auch durchgeführt. Die Hazard Ratio (95 %-KI) des Gesamtüberlebens betrug 0,77 (0,64 bis 0,93) für ECOG-Performance-Status 0 und 0,87 (0,71 bis 1,06) für ECOG-Performance-Status 1.
Die Hazard Ratio des progressionsfreien Überlebens betrug 0,76 (0,63 bis 0,91) für ECOG-Performance-Status 0 und 0,75 (0,61 bis 0,92) für ECOG-Performance-Status 1.

Post-hoc-Analysen für Patienten mit oder ohne Bevacizumab-Vorbehandlung schlossen Patienten aus, deren Erkrankung unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie weiter fortschritt, und sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 – Post-hoc-Analysen, ohne adjuvant behandelte Patienten[a,b]

	Placebo/FOLFIRI (N = 550)	**ZALTRAP/FOLFIRI (N = 552)**
Patienten mit Bevacizumab-Vorbehandlung, ohne adjuvante Therapie, (n [%])	179 (32,5 %)	177 (32,1 %)
Medianes Gesamtüberleben (95 %-KI) (Monate)	11,7 (9,66 bis 13,27)	13,8 (11,01 bis 15,87)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,812 (0,634 bis 1,042)	
Mediane PFS (95 %-KI) (Monate)	3,9 (3,02 bis 4,30)	6,7 (5,72 bis 8,21)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,645 (0,498 bis 0,835)	
Patienten ohne Bevacizumab-Vorbehandlung, ohne adjuvante Therapie, (n [%])	371 (67,5 %)	375 (67,9 %)
Medianes Gesamtüberleben (95 %-KI) (Monate)	12,4 (11,17 bis 13,54)	13,7 (12,71 bis 16,03)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,766 (0,645 bis 0,908)	
Medianes PFS (95 %-KI) (Monate)	5,3 (4,50 bis 5,55)	6,9 (6,24 bis 7,20)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,777 (0,655 bis 0,921)	

[a]Wie durch IVRS ermittelt.
[b]Das Gesamtüberleben in der ITT-Population ohne Patienten, deren Erkrankung unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie weiter fortschritt, zeigte eine Hazard Ratio (95 %-KI) von 0,78 (0,68 bis 0,90) (medianes OS [95 %-KI] für Placebo/FOLFIRI 11,9 Monate [10,88 bis 13,01] und für ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 Monate [12,68 bis 15,44]).

Andere Subgruppenanalysen von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben nach Alter (< 65; ≥ 65), Geschlecht, ausschließlichem Vorhandensein von Lebermetastasen, Hypertonie in der Anamnese und Anzahl der betroffenen Organe zeigten eine Behandlungswirkung zugunsten des ZALTRAP/FOLFIRI-Regimes gegenüber dem Placebo/FOLFIRI-Regime.

In der Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens wurde ein mit der Gesamtpopulation übereinstimmender Vorteil bei Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre beobachtet, die eine ZALTRAP/FOLFIRI-Behandlung erhielten.

In der VELOUR-Studie wurden bei 482 von 1.226 Patienten (n = 240 Aflibercept; 242 Placebo) explorative Biomarkeranalysen durchgeführt, einschließlich Analysen des RAS-Mutationsstatus. Bei Patienten mit RAS-Wildtyp-Tumoren betrug die Hazard Ratio (95 %-KI) für das Gesamtüberleben *(overall survival*, OS) 0,7 (0,5 bis 1,0) mit einem medianen OS von 16,0 Monaten für mit Aflibercept behandelte Patienten und von 11,7 Monaten für mit Placebo behandelte Patienten. Entsprechende Daten von Patienten mit mutierten RAS-Typ-Tumoren zeigten eine Hazard Ratio für das OS von 0,9 (0,7 bis 1,2) mit einem medianen OS von 12,6 Monaten für Aflibercept respektive von 11,2 Monaten für Placebo. Diese Daten haben einen untersuchenden Charakter, und der statistische Interaktionstest war nicht signifikant (fehlende Evidenz für die Heterogenität eines Behandlungseffekts zwischen dem RAS-Wildtyp und mutierten RAS-Subgruppen).

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ZALTRAP eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Adenokarzinom des Kolons und Rektums gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die im Folgenden beschriebenen pharmakokinetischen Eigenschaften wurden weitgehend aus einer pharmakokinetischen Populationsanalyse mit Daten von 1.507 Patienten mit verschiedenen Typen fortgeschrittener maligner Tumore abgeleitet.

Resorption
In präklinischen Tumormodellen korrelierten biologisch aktive Dosierungen von Aflibercept mit denen, die erforderlich sind, um höhere Konzentrationen von frei zirkulierendem Aflibercept im Vergleich zu an VEGF-gebundenem Aflibercept zu erhalten. Zirkulierende Konzentrationen von an VEGF-gebundenem Aflibercept steigen mit der Aflibercept-Dosis, bis das meiste VEGF gebunden ist. Weitere Steigerungen der Aflibercept-Dosis führten zu mit der Dosis im Verhältnis stehenden Steigerungen von zirkulierenden Konzentrationen von freiem Aflibercept, doch nur zu geringen weiteren Steigerungen der Konzentrationen von an VEGF-gebundenem Aflibercept.

Die den Patienten gegebene ZALTRAP-Dosis beträgt 4 mg/kg intravenös alle zwei Wochen, weswegen ein Überschuss von zirkulierendem freiem Aflibercept gegenüber an VEGF-gebundenem Aflibercept besteht.

Im empfohlenen Dosierungsschema von 4 mg/kg alle zwei Wochen befand sich die Konzentration von freiem Aflibercept bis zum zweiten Behandlungszyklus auf nahezu Steady-State-Niveau, im Wesentlichen ohne Akkumulierung (Akkumulierungsrate 1,2 im Steady State im Vergleich zur ersten Gabe).

Verteilung
Das Verteilungsvolumen von freiem Aflibercept im Steady State beträgt etwa 8 Liter.

Biotransformation
Es wurden keine Stoffwechselstudien zu Aflibercept durchgeführt, da es sich um ein Protein handelt. Aflibercept baut sich voraussichtlich in kleine Peptide und individuelle Aminosäuren ab.

Elimination
Freies Aflibercept wird vorrangig durch die Bindung an endogene VEGF unter Bildung eines stabilen, inaktiven Komplexes ausgeschieden. Wie auch andere große Proteine wird sowohl freies als auch gebundenes Aflibercept voraussichtlich langsamer durch andere biologische Mechanismen, wie den proteolytischen Katabolismus, ausgeschieden.

Bei Dosierungen über 2 mg/kg lag die Clearance von freiem Aflibercept bei etwa 1,0 l/Tag mit einer terminalen Halbwertszeit von 6 Tagen.

Proteine mit hohem Molekulargewicht werden nicht über die Nieren ausgeschieden, weshalb die Elimination über die Nieren von Aflibercept voraussichtlich minimal ist.

Linearität/Nichtlinearität
In Übereinstimmung mit der zielgesteuerten Arzneimitteldisposition zeigt freies Aflibercept eine schnellere (nicht lineare) Clearance bei Dosierungen unter 2 mg/kg, vermutlich aufgrund der starken Neigung von Aflibercept, an endogene VEGF zu binden. Die im Dosisbereich zwischen 2 und 9 mg/kg beobachtete lineare Clearance findet wahrscheinlich aufgrund von nicht sättigbaren biologischen Eliminationsmechanismen, wie etwa dem Proteinkatabolismus, statt.

Andere besondere Populationen
Ältere Patienten
Alter hatte keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von freiem Aflibercept.

Ethnische Zugehörigkeit
Es konnte kein Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit in Populationsanalysen identifiziert werden.

Geschlecht
Das Geschlecht war die bedeutendste Kovariate zur Erklärung der interindividuellen Variabilität der Clearance und des Verteilungsvolumens von freiem Alfibercept mit einer 15,5 % höheren Clearance und einem 20,6 % höheren Verteilungsvolumen bei Männern als bei Frauen. Dieser Unterschied hat die Exposition aufgrund der gewichtsbasierten Dosierung nicht beeinflusst. Es sind keine geschlechtsbezogenen Dosisanpassungen erforderlich.

Gewicht
Das Gewicht beeinflusste die Clearance und das Verteilungsvolumen von freiem Aflibercept, was zu einer 29%igen Steigerung der Aflibercept-Exposition bei Patienten mit einem Gewicht von mindestens 100 kg führte.

Leberfunktionsstörung
Es liegen keine formalen Studien mit ZALTRAP an Patienten mit Leberfunktionseinschränkung vor. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse mit Daten von 1.507 Patienten mit verschiedenen Typen von fortgeschrittenen malignen Tumoren, die ZALTRAP mit oder ohne Chemotherapie erhielten, wurden 63 Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung (Gesamtbilirubin > 1,0 x-1,5 x ULN und beliebiger ASAT-Wert) und 5 Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung (Gesamtbilirubin > 1,5 x-3 x ULN und beliebiger ASAT-Wert) mit ZALTRAP behandelt. Bei diesen Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung zeigte sich keine Wirkung auf die Clearance von Aflibercept. Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Gesamtbilirubin > 3 x ULN und beliebiger ASAT-Wert) sind nicht verfügbar.

Nierenfunktionsstörung
Es liegen keine formalen Studien mit ZALTRAP an Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung vor. Es wurde eine pharmakokinetische Populationsanalyse mit Daten von 1.507 Patienten mit verschiedenen Typen von fortgeschrittenen malignen Tumoren, die ZALTRAP mit oder ohne Chemotherapie erhielten, durchgeführt. Die Population umfasste 549 Patienten mit leichter Nierenfunktionseinschränkung (CL_{CR} 50–80 ml/min), 96 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung (CL_{CR} 30–50 ml/min) und 5 Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CL_{CR} < 30 ml/min). Die pharmakokinetische Populationsanalyse erbrachte keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der 4-mg/kg-Dosis ZALTRAP in der Clearance oder der systemischen Exposition (AUC) von freiem Aflibercept bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung im Vergleich zu der untersuchten Gesamtpopulation. Die begrenzten verfügbaren Daten lassen keine Schlüsse für Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung zu. Bei den wenigen Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung erwies sich die Arzneimittelexposition als ähnlich der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei Tieren und Pharmakologie
Die intravenöse Anwendung von Aflibercept einmal wöchentlich oder alle zwei Wochen über eine Dauer von bis zu 6 Monaten an Javaneraffen führte zu Veränderungen an Knochen (Wirkung auf die Wachstumsfuge und das axiale und appendikuläre Skelett), Nasenhöhle, Nieren, Eierstöcken und Nebenniere. Die meisten Aflibercept-bedingten Erkenntnisse zeigten sich ab der niedrigsten Dosis, die Plasmaexpositionen ähnlich den humantherapeutischen Dosierungen entsprachen. Die meisten Aflibercept-bedingten Wirkungen waren nach einer 5-monatigen arzneimittelfreien Periode reversibel, mit Ausnahme der Veränderungen an Skelett und Nasenhöhle. Die meisten Erkenntnisse wurden als mit der pharmakologischen Aktivität von Aflibercept in Zusammenhang stehend eingestuft.

Die Anwendung von Aflibercept hatte eine verzögerte Wundheilung bei Kaninchen zur Folge. Bei Exzisions- und Inzisionswundmodellen der Haut (durch die ganze Haut hindurch) senkte die Verabreichung von Aflibercept die fibröse Reaktion, die Neovaskularisation, die epidermale Hyperplasie/Reepithelisierung und die Reißfestigkeit. Aflibercept erhöhte den Blutdruck bei normotensiven Nagetieren.

Karzinogenese und Mutagenese
Es wurden keine Studien zur Bewertung der Karzinogenität oder Mutagenität von Aflibercept durchgeführt.

Beeinträchtigung der Fertilität
Es wurden keine spezifischen Studien an Tieren zur Bewertung des Einflusses von Aflibercept auf die Fertilität durchgeführt.
Allerdings lassen Ergebnisse einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Dosis die Annahme zu, dass Aflibercept möglicherweise Reproduktionsfunktion und Fertilität beeinträchtigt. Bei geschlechtsreifen weiblichen Javaneraffen wurde die Hemmung der Ovarialfunktion und der Follikelentwicklung nachgewiesen. Bei diesen Tieren blieb auch der normale Menstruationszyklus aus. Bei geschlechtsreifen männlichen Javaneraffen wurden eine verringerte Spermienbeweglichkeit und ein erhöhtes Auftreten von morphologischen Abnormitäten der Spermatozoen beobachtet. Hinsichtlich dieser Wirkungen gab es keine Expositionsspanne gegenüber den Patienten. Diese Wirkungen erwiesen sich spätestens nach 8–18 Wochen nach der letzten Injektion als vollständig reversibel.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
Aflibercept hat sich nach intravenöser Anwendung an trächtige Kaninchen alle drei Tage während der Organogenese (Trächtigkeitstage 6 bis 18) bei etwa der 1- bis 15-fachen humantherapeutischen Dosis von 4 mg/kg alle 2 Wochen als embryotoxisch und teratogen erwiesen. Die beobachteten Wirkungen umfassten Gewichtsverlust der Mutter, eine erhöhte Anzahl von fötalen Resorptionen und ein erhöhtes Vorkommen von externen, viszeralen und skeletalen fötalen Missbildungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Natriumchlorid
Natriumcitrat
Citronensäure-Monohydrat
Polysorbat 20
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (zur pH-Anpassung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen
3 Jahre.

Nach Verdünnung im Infusionsbeutel
Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 8 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden.
Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und gültigen aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- 4 ml Konzentrat in einer hellen 5-ml-Durchstechflasche aus Borosilikatglas (Typ 1), verschlossen durch einen gebördelten Stopfen mit abnehmbarem Schnappdeckel und einer integrierten ummantelten Verschlussscheibe. Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche oder 3 Durchstechflaschen.
- 8 ml Konzentrat in einer hellen 10-ml-Durchstechflasche aus Borosilikatglas (Typ 1), verschlossen durch einen gebördelten Stopfen mit abnehmbarem Schnappdeckel und einer integrierten ummantelten Verschlussscheibe. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ZALTRAP ist ein steriles, konservierungsmittelfreies und nicht pyrogenes Konzentrat. Aus diesem Grund sollte die Infusionslösung von medizinischem Fachpersonal unter Verwendung von Verfahren zur sicheren Handhabung und aseptischen Methoden zubereitet werden.

ZALTRAP ist mit Vorsicht zu handhaben; dabei sind die Verwendung von Sicherheitsbehältern, persönlicher Schutzbekleidung (z. B. Handschuhe) und das Zubereitungsverfahren zu berücksichtigen.

Herstellung der Infusionslösung

- Kontrollieren Sie die ZALTRAP-Durchstechflasche vor der Verwendung. Die Konzentratlösung muss klar sein und darf keine Partikel aufweisen.
- Je nach der erforderlichen Dosis für den Patienten entnehmen Sie die notwendige Menge von ZALTRAP-Konzentrat aus der Durchstechflasche. Für die Herstellung der Infusionslösung kann mehr als eine Durchstechflasche erforderlich sein.
- Verdünnen Sie es bis zum Erreichen der erforderlichen Verabreichungsmenge mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung für Infusionszwecke. Die Konzentration der fertigen ZALTRAP-Lösung für die intravenöse Infusion sollte sich im Bereich von 0,6 mg/ml bis 8 mg/ml Aflibercept befinden.
- Es sollten Infusionsbeutel aus PVC mit DEHP oder Infusionsbeutel aus Polyolefin verwendet werden.
- Die verdünnte Lösung sollte vor Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen kontrolliert werden. Wenn Verfärbungen oder Partikel beobachtet werden, sollte die rekonstituierte Lösung entsorgt werden.
- ZALTRAP ist eine Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Stechen Sie nach dem ersten Einstich nicht erneut in die Durchstechflasche. Nicht verwendetes Konzentrat muss entsorgt werden.

Verabreichung der Infusionslösung

Verdünnte ZALTRAP-Lösungen werden unter Verwendung eines Infusionssets, das einen 0,2-Mikron-Polyethersulfon-Filter enthält, verabreicht.

Die Infusionssets sollten aus einem der folgenden Materialien bestehen:

- Polyvinylchlorid (PVC) mit Diethylhexylphthalat (DEHP)
- DEHP-freies PVC mit Tri-Octyl-Trimellitat (TOTM)
- Polypropylen
- mit Polyethylen ausgekleidetem PVC
- Polyurethan

Aus Polyvinylidenfluorid (PVDF) oder Nylon hergestellte Filter dürfen nicht verwendet werden.

Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Februar 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
D-65926 Frankfurt am Main
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZALTRAP 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Aflibercept

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit 4 ml enthält 100 mg Aflibercept (25 mg/ml).
Eine Durchstechflasche mit 8 ml enthält 200 mg Aflibercept (25 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Sucrose, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Polysorbat 20, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumhydroxid und/oder Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

100 mg/4 ml
1 Durchstechflasche
3 Durchstechflaschen

200 mg/8 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Durchstechflasche zur Einmalentnahme

Packungsbeilage beachten.

Nur zur intravenösen Anwendung. Anwendung nur nach Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Haltbarkeit nach Verdünnung: siehe Packungsbeilage.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/814/001 1 Durchstechflasche (100 mg/4 ml)
EU/1/12/814/002 3 Durchstechflaschen (100 mg/4 ml)
EU/1/12/814/0031 Durchstechflasche (200 mg/8 ml)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC -
SN -
NN -

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ZALTRAP 25 mg/ml steriles Konzentrat
Aflibercept
Nur zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ZALTRAP 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Aflibercept

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen oder sie später medizinischem Fachpersonal zeigen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ZALTRAP und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ZALTRAP beachten?
3. Wie ist ZALTRAP anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZALTRAP aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ZALTRAP und wofür wird es angewendet?

Was ist ZALTRAP und wie wirkt es?
ZALTRAP enthält den Wirkstoff Aflibercept, ein Protein, das wirkt, indem es verhindert, dass Blutgefäße im Tumor wachsen.

Der Tumor braucht Nährstoffe und Sauerstoff aus dem Blut, um zu wachsen. Indem es das Wachstum der Blutgefäße hemmt, hilft ZALTRAP, das Wachstum des Tumors zu stoppen oder zu verlangsamen.

Wofür wird ZALTRAP angewendet?
ZALTRAP ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von fortgeschrittenen Tumoren des Dickdarms oder Mastdarms (Teile des Dickdarms) bei Erwachsenen angewendet wird. Es wird zusammen mit anderen Arzneimitteln, die als „Chemotherapie“ bezeichnet werden, gegeben; dazu gehören „5-Fluorouracil“, „Folinsäure“ und „Irinotecan“.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ZALTRAP beachten?

ZALTRAP darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- an Ihrem Auge, da es dieses erheblich schädigen kann.

Bitte lesen Sie auch die Packungsbeilagen der anderen Arzneimittel („Chemotherapie“), die Teil Ihrer Behandlung sind, um zu sehen, ob diese für Sie geeignet sind. Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, ob es Gründe gibt, dass Sie diese Arzneimittel nicht anwenden können.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor ZALTRAP bei Ihnen angewendet wird und während Ihrer Behandlung,

- wenn bei Ihnen Blutungsprobleme auftreten, Sie Blutungen nach der Behandlung bemerken (siehe Abschnitt 4), Sie sich extrem müde, schwach und schwindlig fühlen oder Sie eine farbliche Veränderung Ihres Stuhls bemerken. Wenn es zu einer schweren Blutung kommt, wird Ihr Arzt die Behandlung mit ZALTRAP abbrechen. Das liegt daran, dass ZALTRAP das Blutungsrisiko erhöhen kann.

- wenn Sie Mund- oder Zahnprobleme haben, wie schlechte Zahngesundheit oder Zahnfleischerkrankungen, oder falls bei Ihnen eine Zahnextraktion geplant ist, vor allem, wenn Sie zuvor mit einem Bisphosphonat (zur Behandlung oder Prävention von Knochenerkrankungen) behandelt wurden. Die Nebenwirkung Osteonekrose des Kieferknochens (Knochenschädigung im Kiefer) wurde bei Krebspatienten berichtet, die mit ZALTRAP behandelt wurden. Vor Beginn der Behandlung mit ZALTRAP ist eine gründliche zahnmedizinische Untersuchung angeraten. Während der Behandlung mit ZALTRAP sollten Sie unbedingt eine gute Zahnpflege beibehalten (einschließlich regelmäßigen Zähneputzens) und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen absolvieren. Wenn Sie Gebissträger sind, achten Sie bitte darauf, dass Ihr Gebiss richtig sitzt. Wenn Sie darüber hinaus zuvor mit intravenös angewendeten Bisphosphonaten behandelt wurden oder diese aktuell erhalten, sollten zahnmedizinische Behandlungen oder dentalchirurgische Eingriffe (z. B. Zahnextraktionen) vermieden werden. Informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Zahnbehandlung, und teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit ZALTRAP behandelt werden. Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt und Zahnarzt, falls es bei Ihnen während und nach der Behandlung mit ZALTRAP zu Mund- oder Zahnproblemen kommt, wie etwa lockeren Zähnen, Schmerzen oder Schwellungen, nicht abheilenden wunden Stellen oder Absonderungen. Diese können Anzeichen einer Knochenschädigung im Kiefer (Osteonekrose des Kieferknochens) sein.

- wenn bei Ihnen Erkrankungen auftreten, bei denen Ihr Darm entzündet ist, wie etwa entzündete Abschnitte der Darmwand (auch „Divertikulitis“ genannt), Magengeschwüre oder eine Kolitis. Dies kann geschehen, weil ZALTRAP das Risiko für das Entstehen von Löchern in der Darmwand erhöht. Wenn dies bei Ihnen auftreten sollte, wird Ihr Arzt die Behandlung mit ZALTRAP abbrechen.

- wenn in Ihrem Körper nicht natürliche, röhrenförmige Verbindungen oder Durchgänge zwischen inneren Organen und der Haut oder anderen Geweben aufgetreten sind (auch „Fistel“ genannt). Wenn bei Ihnen während der Behandlung solch eine Verbindung oder ein Durchgang auftritt, wird Ihr Arzt die Behandlung mit ZALTRAP abbrechen.

- wenn Sie Bluthochdruck haben. ZALTRAP kann zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4) und Ihr Arzt muss Ihren Blutdruck überwachen und kann die Dosis Ihrer Blutdruckarzneimittel oder Ihre ZALTRAP-Dosis entsprechend anpassen. Es ist daher ebenfalls wichtig, dass Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal davon in Kenntnis setzen, wenn Sie andere Herzprobleme haben, da ein erhöhter Blutdruck diese verschlimmern könnte.

- wenn Sie ein Aneurysma (Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand) oder einen Einriss in einer Blutgefäßwand haben oder hatten.

- wenn bei Ihnen Kurzatmigkeit (Dyspnoe) bei Belastung oder im Liegen, übermäßige Müdigkeit oder geschwollene Beine auftreten. Diese können Anzeichen von Herzversagen sein.

- wenn bei Ihnen Anzeichen eines Blutgerinnsels auftreten (siehe Abschnitt 4). Die Anzeichen eines Blutgerinnsels können variieren, abhängig davon, wo es auftritt (z. B. Lunge, Beine, Herz, Gehirn), können aber Symptome, wie z. B. Schmerzen in der Brust, Husten, Kurzatmigkeit oder Atemschwierigkeiten, umfassen. Andere Anzeichen sind u. a. Anschwellen eines oder beider Beine, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit in einem oder beiden Beinen, Verfärbung und Erwärmung der Haut des betroffenen Beins oder sichtbare Venen. Diese können sich auch

bemerkbar machen durch plötzliches Taubheits- oder Schwächegefühl im Gesicht, in den Armen oder Beinen. Weitere Anzeichen sind u. a. Verwirrtheit, Schwierigkeiten beim Sehen und Gehen, Koordinations- oder Gleichgewichtsprobleme, Probleme beim Aussprechen von Wörtern oder lallende Sprache. Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, da Ihr Arzt möglicherweise Ihre Symptome behandeln und Ihre Behandlung mit ZALTRAP abbrechen wird.

- wenn Sie Nierenprobleme haben (Eiweiß im Urin); Ihr Arzt wird Ihre Nierenfunktion überwachen und muss gegebenenfalls Ihre ZALTRAP-Dosis anpassen.

- wenn die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen zu niedrig ist. ZALTRAP kann zu einer Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut führen, und Ihr Arzt wird die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen überwachen und Ihnen gegebenenfalls zusätzliche Arzneimittel zu deren Erhöhung verschreiben. Wenn die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen niedrig ist, wird Ihr Arzt Ihre Behandlung eventuell verschieben.

- wenn Sie unter schwerem oder lang andauerndem Durchfall, an Übelkeit oder Erbrechen leiden – dies könnte zu einem schweren Verlust von Körperflüssigkeiten führen (genannt „Dehydratation“). Ihr Arzt wird Sie vielleicht mit anderen Arzneimitteln behandeln, und/oder es wird Ihnen intravenös Flüssigkeit gegeben.

- wenn Sie bereits einmal Allergien hatten; während der Behandlung mit ZALTRAP kann es zu schweren allergischen Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4). Ihr Arzt wird die allergische Reaktion gegebenenfalls behandeln oder Ihre Behandlung mit ZALTRAP abbrechen.

- wenn Ihnen in den letzten 4 Wochen ein Zahn gezogen wurde oder Sie sich irgendeiner Operation unterzogen haben, bei Ihnen eine Operation oder ein zahnärztliches oder medizinisches Verfahren geplant ist oder Sie eine Wunde haben, die nach einer Operation nicht verheilt ist. Ihr Arzt wird die Behandlung vor und nach der Operation vorübergehend unterbrechen.

- wenn bei Ihnen Krampfanfälle auftreten. Wenn Sie Veränderungen in Ihrer Sehfähigkeit bemerken oder verwirrt sind, wird Ihr Arzt die Behandlung mit ZALTRAP gegebenenfalls abbrechen.

- wenn Sie älter als 65 Jahre alt sind und bei Ihnen Durchfall, Schwindelgefühl, Schwäche, Gewichtsverlust oder schwerer Verlust von Körperflüssigkeiten (genannt „Dehydratation“) auftreten. Ihr Arzt sollte Sie engmaschig überwachen.

- wenn Ihre alltägliche Aktivität unter der Behandlung eingeschränkt ist oder sich verschlechtert. Ihr Arzt sollte Sie engmaschig überwachen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor ZALTRAP bei Ihnen angewendet wird und während Ihrer Behandlung.

Während der Behandlung wird Ihr Arzt verschiedene Untersuchungen durchführen, um Ihre Körperfunktionen und die Wirkung des Arzneimittels zu kontrollieren. Zu diesen Untersuchungen gehören Blut- und Urinuntersuchungen, Röntgenaufnahmen oder andere Scanverfahren und/oder andere Untersuchungen.

ZALTRAP wird über den Tropf (als Infusion) in eine Ihrer Venen (‚intravenös‘) gegeben, um Krebserkrankungen des Kolons (Dickdarms) oder des Rektums (Mastdarms) im fortgeschrittenen Stadium zu behandeln. ZALTRAP darf nicht ins Auge injiziert werden, da es dieses erheblich schädigen kann.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel ist nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, da die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von ZALTRAP bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht wurde.

Anwendung von ZALTRAP zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Dies kann auch nicht verschreibungspflichtige oder pflanzliche Arzneimittel beinhalten.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Sie sollten ZALTRAP während der Schwangerschaft nicht anwenden, es sei denn, Ihr Arzt und Sie entscheiden, dass der Nutzen für Sie größer ist als das mögliche Risiko für Sie oder Ihr ungeborenes Kind.
Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe unten Abschnitt „Verhütung“ für weitere Informationen zur Verhütung für Frauen). Dieses Arzneimittel kann Ihr ungeborenes Kind schädigen, indem es die Bildung von Blutgefäßen verhindert.

Wenn Sie stillen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird. Der Grund dafür liegt darin, dass nicht bekannt ist, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

ZALTRAP kann die männliche und weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden oder ein Kind zu zeugen.

Verhütung
Gebärfähige Frauen müssen eine wirksame Verhütungsmethode anwenden
- während der Behandlung mit ZALTRAP und
- über einen Zeitraum von 3 Monaten nach der letzten Dosis der Behandlung.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Bei Ihnen können Nebenwirkungen auftreten, die Ihre Sehkraft, Ihre Konzentration oder Ihre Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen. Wenn dieser Fall eintritt, dürfen Sie kein Auto fahren oder keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

ZALTRAP enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält bis zu 22 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1,1 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist ZALTRAP anzuwenden?

ZALTRAP wird Ihnen von einem im Umgang mit Chemotherapie erfahrenen Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben. Es wird über einen Tropf (als Infusion) in eine Ihrer Venen (‚intravenös‘) gegeben. ZALTRAP darf nicht ins Auge injiziert werden, da es dieses erheblich schädigen kann.

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung verdünnt werden. Diese Packungsbeilage enthält praktische Informationen für Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Apotheker zur Handhabung und Anwendung von ZALTRAP.

Wie oft und in welcher Menge wird das Arzneimittel gegeben?
- Die Infusion dauert etwa 1 Stunde.
- Normalerweise werden Sie einmal alle 2 Wochen eine Infusion erhalten.
- Die empfohlene Dosis beträgt 4 mg pro Kilogramm Ihres Körpergewichts. Ihr Arzt wird über die für Sie richtige Dosis entscheiden.
- Ihr Arzt wird entscheiden, wie oft Ihnen das Arzneimittel gegeben wird und ob Sie eine Dosisänderung benötigen.

ZALTRAP wird zusammen mit anderen chemotherapeutischen Arzneimitteln gegeben; dazu gehören „5-Fluorouracil", „Folinsäure" und „Irinotecan". Ihr Arzt wird die angemessenen Dosierungen für diese anderen chemotherapeutischen Arzneimittel festlegen.

Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, wie Ihr Arzt glaubt, dass sie von Nutzen für Sie ist und die Nebenwirkungen tolerierbar sind.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.
Die im Folgenden angeführten Nebenwirkungen traten bei der gemeinsamen Anwendung von ZALTRAP mit Chemotherapie auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Bitte wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken – Sie benötigen möglicherweise dringend medizinische Behandlung:
- **Blutungen: Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) – dazu gehören Nasenbluten, möglicherweise aber auch Blutungen im Darm und an anderen Körperregionen bzw. in anderen Organen, die zum Tod führen können. Zu den Anzeichen gehören starke Ermüdung, Schwäche und/oder Schwindelgefühl sowie eine farbliche Veränderung Ihres Stuhls.

- **Schmerzen in Mund, an Zähnen und/oder im Kiefer, Schwellungen oder nicht abheilende wunde Stellen in Mund oder Kiefer, Absonderungen, Taubheits- oder Schweregefühl im Kiefer oder Zahnlockerung: Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) – diese Symptome könnten Anzeichen einer Knochenschädigung des Kiefers sein (Osteonekrose des Kieferknochens). Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt und Zahnarzt, wenn bei Ihnen während oder nach dem Absetzen der Behandlung mit ZALTRAP derartige Symptome auftreten.

- **Löcher im Darm** (auch „gastrointestinale Perforation" genannt): **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) – darunter versteht man ein Loch im Magen, in der Speiseröhre oder im Darm. Dies kann zum Tod führen. Zu den Anzeichen gehören Magenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Fieber oder Schüttelfrost.

- **Verbindungen oder Durchgänge innerhalb des Körpers zwischen inneren Organen und der Haut oder anderen Geweben** (auch „Fisteln" genannt): **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) – diese nicht natürlichen, röhrenförmigen Verbindungen oder Durchgänge können sich zum Beispiel zwischen dem Darm und Ihrer Haut bilden. Abhängig von der Stelle der Fistel ist es manchmal möglich, dass dort ein ungewöhnlicher Ausfluss auftritt. Wenn Sie nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

- **Hoher Blutdruck** (auch „Hypertonie" genannt): **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) – dieser kann sich entwickeln oder sich verschlimmern. Wenn Ihr

Blutdruck nicht kontrolliert wird, können ein Schlaganfall oder Herz- und Nierenprobleme die Folgen sein. Ihr Arzt sollte Ihren Blutdruck während der Behandlung überprüfen.

- **Herzversagen** (auch „Herzinsuffizienz bis hin zum Herzversagen“ genannt): **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) – zu den Anzeichen gehören Kurzatmigkeit im Liegen oder bei Belastung, übermäßige Müdigkeit oder geschwollene Beine.

- **Verschluss von Arterien durch ein Blutgerinnsel** (auch „arterielles thromboembolisches Ereignis“ genannt): **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) – dies kann einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt zur Folge haben. Zu den Anzeichen gehören Schmerzen oder Beklemmungsgefühl in der Brust, plötzliches Taubheits- oder Schwächegefühl im Gesicht, in den Armen oder Beinen. Andere Anzeichen sind u. a. Verwirrtheit, Schwierigkeiten beim Sehen und Gehen, Koordinations- oder Gleichgewichtsprobleme oder Probleme beim Aussprechen von Wörtern oder lallende Sprache.

- **Verschluss von Venen durch ein Blutgerinnsel** (auch „venöses thromboembolisches Ereignis“ genannt): **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) – dazu können Blutgerinnsel in der Lunge oder in den Beinen gehören. Zu den Anzeichen gehören Schmerzen in der Brust, Husten, Kurzatmigkeit, Atemschwierigkeiten oder das Husten von Blut. Andere Anzeichen sind u. a. Anschwellen eines oder beider Beine, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit in einem oder beiden Beinen beim Stehen oder Gehen, Erwärmung der Haut des betroffenen Beins, rote oder verfärbte Haut am betroffenen Bein oder sichtbare Venen.

- **Eiweiß im Urin** (auch „Proteinurie“ genannt): **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) – dies wird bei Untersuchungen sehr häufig beobachtet. Eine Folge davon kann ein Anschwellen der Füße oder des ganzen Körpers sein. Proteinurie kann mit einer Nierenerkrankung in Zusammenhang stehen.

- **Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen** (auch „Neutropenie“ genannt): **Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) – dies kann zu schweren Infektionen führen. Ihr Arzt wird regelmäßig Bluttests durchführen, um die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen während der Behandlung zu überprüfen. Möglicherweise wird Ihnen auch ein Arzneimittel mit dem Namen „G-CSF“ verschrieben, das im Falle einer zu niedrigen Zahl weißer Blutkörperchen dabei hilft, Komplikationen zu vermeiden. Anzeichen einer Infektion sind u. a. Fieber, Schüttelfrost, Husten, Brennen beim Harnlassen oder Muskelschmerzen. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel sollten Sie häufig Ihre Temperatur messen.

- **Durchfall und Flüssigkeitsverlust: Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) für Durchfall und **häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) für Flüssigkeitsverlust – schwerer Durchfall und Übelkeit und Erbrechen können zu einem starken Verlust von Körperflüssigkeiten (sogenannte „Dehydratation“) und Körpersalzen („Elektrolyten“) führen. Zu den Anzeichen gehören Schwindelgefühl, besonders beim Aufstehen aus dem Sitzen. Zur Behandlung kann eine Einweisung in ein Krankenhaus erforderlich sein. Ihr Arzt kann Ihnen Arzneimittel verschreiben, die den Durchfall und die Übelkeit und das Erbrechen beenden oder behandeln.

- **Allergische Reaktionen: Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) – diese können wenige Minuten nach der Infusion auftreten. Anzeichen allergischer Reaktionen können Ausschlag oder Jucken, Rötung der Haut, Schwindel- oder Ohnmachtsgefühl, Kurzatmigkeit, beengtes Gefühl in der Brust oder im Hals sowie Schwellungen im Gesicht sein. Bitte informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen irgendwelche dieser Anzeichen während oder kurz nach der ZALTRAP-Infusion auftreten.

- **Wunden, die langsam oder gar nicht verheilen: Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) – dies bedeutet, dass eine Narbe Schwierigkeiten zeigt, zu verheilen oder geschlossen zu bleiben, oder dass sich eine bereits verheilte Wunde wieder öffnet. Ihr Arzt

wird die Anwendung des Arzneimittels mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation und bis zur vollständigen Verheilung der Wunde unterbrechen.

- **Eine Nebenwirkung, die Ihr Nervensystem betrifft** (mit dem Namen „posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom“ oder „PRES“): **Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) – zu den Anzeichen gehören Kopfschmerzen, Veränderungen des Sehvermögens, Verwirrtheit oder Krampfanfälle mit oder ohne erhöhten Blutdruck.

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich bemerken.

Andere Nebenwirkungen umfassen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Verringerung der Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie)
- Verringerung der Zahl von bestimmten Blutzellen, die die Blutgerinnung unterstützen (Thrombozytopenie)
- Appetitlosigkeit
- Kopfschmerzen
- Nasenbluten
- Veränderungen der Stimme, z. B. Entwicklung einer heiseren Stimme
- Schwierigkeiten beim Atmen
- schmerzhafte Wunden im Mund
- Magenschmerzen
- Schwellung und Taubheit an Händen und Füßen als Folge der Chemotherapie (das sogenannte „palmoplantare Erythrodysästhesie-Syndrom“)
- Müdigkeit oder Schwächegefühl
- Gewichtsabnahme
- Nierenfunktionsstörung mit Anstieg des Kreatininwertes (ein Marker der Nierenfunktion)
- Leberfunktionsstörung mit Anstieg der Leberwerte

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Harnwegsinfektion
- Entzündung im Naseninneren und im oberen Rachenbereich
- Schmerzen in Mund oder Rachen
- laufende Nase
- Hämorrhoiden, Blutungen oder Schmerzen beim Stuhlgang
- Entzündung im Mundraum
- Zahnschmerzen
- Hautverfärbungen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- ein Anstieg von Proteinen im Urin, ein Anstieg von Cholesterol im Blut und Schwellungen durch überschüssige Flüssigkeit (Ödeme) (auch „nephrotisches Syndrom“ genannt)
- Blutgerinnsel in sehr kleinen Blutgefäßen (auch „thrombotische Mikroangiopathie“ genannt)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen).

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ZALTRAP aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Informationen zur Lagerung und zu dem Zeitraum für die Anwendung von ZALTRAP, nachdem es zur gebrauchsfertigen Lösung verdünnt wurde, sind in der „Praktischen Information für medizinisches Fachpersonal zur Handhabung und Anwendung von ZALTRAP 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“ am Ende dieser Packungsbeilage beschrieben.

Verwenden Sie ZALTRAP nicht, wenn Sie Partikel oder Verfärbungen in der Durchstechflasche oder im Infusionsbeutel bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ZALTRAP enthält
- Der Wirkstoff ist Aflibercept. 1 ml Konzentrat enthält 25 mg Aflibercept. Eine Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat enthält 100 mg Aflibercept. Eine Durchstechflasche mit 8 ml Konzentrat enthält 200 mg Aflibercept.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Polysorbat 20, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Natriumhydroxid und/oder Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

Wie ZALTRAP aussieht und Inhalt der Packung
ZALTRAP ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Das Konzentrat ist eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung.
- 4 ml Konzentrat in einer hellen 5-ml-Durchstechflasche aus Borosilikatglas (Typ 1), verschlossen durch einen gebördelten Stopfen mit abnehmbarem Schnappdeckel und einer integrierten ummantelten Verschlussscheibe. Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche oder 3 Durchstechflaschen.
- 8 ml Konzentrat in einer hellen 10-ml-Durchstechflasche aus Borosilikatglas (Typ 1), verschlossen durch einen gebördelten Stopfen mit abnehmbarem Schnappdeckel und einer integrierten ummantelten Verschlussscheibe. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
sanofi-aventis Μονοπρόσωπη AEBE
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

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 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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

PRAKTISCHE INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL ZUR HANDHABUNG UND ANWENDUNG VON ZALTRAP 25 mg/ml KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG

Diese Information ergänzt die Abschnitte 3 und 5 für den Anwender.
Es ist wichtig, dass Sie den gesamten Inhalt dieser Anweisungen lesen, bevor Sie die Infusionslösung herstellen.

ZALTRAP ist ein steriles, konservierungsmittelfreies und nicht pyrogenes Konzentrat. Aus diesem Grund sollte die Infusionslösung von medizinischem Fachpersonal unter Verwendung von Verfahren zur sicheren Handhabung und aseptischen Methoden zubereitet werden.
ZALTRAP ist mit Vorsicht zu handhaben; dabei sind die Verwendung von Sicherheitsbehältern, persönlicher Schutzbekleidung (z. B. Handschuhe) und das Zubereitungsverfahren zu berücksichtigen.

Herstellung der Infusionslösung

- Kontrollieren Sie die ZALTRAP-Durchstechflasche vor der Verwendung. Die Konzentratlösung muss klar sein und darf keine Partikel aufweisen.
- Je nach der erforderlichen Dosis für den Patienten entnehmen Sie die notwendige Menge von ZALTRAP-Konzentrat aus der Durchstechflasche. Für die Herstellung der Infusionslösung kann mehr als eine Durchstechflasche erforderlich sein.
- Verdünnen Sie es bis zum Erreichen der erforderlichen Verabreichungsmenge mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung für Infusionszwecke. Die Konzentration der fertigen ZALTRAP-Lösung für die intravenöse Infusion sollte sich im Bereich von 0,6 mg/ml bis 8 mg/ml Aflibercept befinden.
- Es sollten Infusionsbeutel aus PVC mit DEHP oder Infusionsbeutel aus Polyolefin verwendet werden.
- Die verdünnte Lösung sollte vor Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen kontrolliert werden. Wenn Verfärbungen oder Partikel beobachtet werden, sollte die rekonstituierte Lösung entsorgt werden.
- ZALTRAP ist eine Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Stechen Sie nach dem ersten Einstich nicht erneut in die Durchstechflasche. Nicht verwendetes Konzentrat muss entsorgt werden.

Haltbarkeit nach Verdünnung im Infusionsbeutel
Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 8 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden.
Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und gültigen aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Art der Anwendung
ZALTRAP darf nur als intravenöse Infusion über die Dauer von 1 Stunde angewendet werden.
Aufgrund der Hyperosmolalität (1.000 mosmol/kg) des ZALTRAP-Konzentrats darf das unverdünnte ZALTRAP-Konzentrat nicht als intravenöse Push- bzw. Bolusinjektion angewendet werden.
ZALTRAP darf nicht als intravitreale Injektion angewendet werden (siehe Abschnitt 2 der Packungsbeilage).

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme (Einmaldosis) bestimmt.

Verdünnte ZALTRAP-Lösungen werden unter Verwendung eines Infusionssets, das einen 0,2-Mikron-Polyethersulfon-Filter enthält, verabreicht.

Die Infusionssets sollten aus einem der folgenden Materialien bestehen:
- Polyvinylchlorid (PVC) mit Diethylhexylphthalat (DEHP)
- DEHP-freies PVC mit Tri-Octyl-Trimellitat (TOTM)
- Polypropylen
- mit Polyethylen ausgekleidetem PVC
- Polyurethan

Aus Polyvinylidenfluorid (PVDF) oder Nylon hergestellte Filter dürfen nicht verwendet werden.

Entsorgung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.