

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZALTRAP 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 25 mg afliberseptia*.

Yksi 4 ml injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg afliberseptia.

Yksi 8 ml injektiopullo konsentraattia sisältää 200 mg afliberseptia.

* Aflibersepti valmistetaan kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa (CHO-K1, nisäkäsperäinen ekspressojärjestelmä) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ZALTRAP on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä irinotekaania/5-fluorourasiilia/foliinihappoa sisältävän solunsalpaajahoidon (FOLFIRI) kanssa levinneen kolorektaalisyövän hoitoon aikuisille, joiden tauti on resistentti oksaliplatiinia sisältävälle hoidolle tai on edennyt sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

ZALTRAP annetaan syövän lääkehoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

ZALTRAP-valmisteen suositusannos on 4 mg/kg infuusiona laskimoon 1 tunnin aikana ennen FOLFIRI-hoitoa. Tämä muodostaa yhden hoitajakson.

Käytettävään FOLFIRI-hoitoon kuuluu irinotekaania (180 mg/m² infuusiona laskimoon 90 minuutin kuluessa) ja foliinihappoa (d- ja l-isomeerien raseeminen seos; 400 mg/m² infuusiona laskimoon 2 tunnin kuluessa), jotka annetaan yhtä aikaa päivänä 1 Y-liittimen kautta. Niiden jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia (5-FU) 400 mg/m² boluksena laskimoon, minkä jälkeen annetaan 2400 mg/m² 5-FU-annos jatkuvana laskimoinfuusiona 46 tunnin kuluessa.

Hoitojaksot toistetaan 2 viikon välein.

ZALTRAP-hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai kehittyy sietämätöntä toksisuutta.

Annosmuutokset

ZALTRAP-hoito on lopetettava seuraavissa tilanteissa (ks. kohta 4.4):

- Vaikea verenvuoto
- Ruoansulatuskanavan perforaatio

- Fistelimuodostus
- Hypertensio, jota ei saada asianmukaisesti hallintaan verenpainelääkityksellä, tai hypertensiivinen kriisi tai hypertensiivinen enkefalopatia
- Sydämen vajaatoiminta ja pienentynyt ejektiofraktio
- Tromboemboliset valtimotapahtumat
- Asteen 4 tromboemboliset laskimotapahtumat (myös keuhkoemboliat)
- Nefrootinen oireyhtymä tai tromboottinen mikroangiopatia
- Vaikeat yliherkkyysoireyhtymät (mm. bronkospasmi, hengenahdistus, angioedeema ja anafylaksia) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
- Haavan huono paraneminen, joka edellyttää lääketieteellistä hoitoa
- Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES; tunnetaan myös nimellä reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä, RPLS)

ZALTRAP-hoito on tauotettava vähintään 4 viikon ajaksi ennen elektiiivistä leikkausta (ks. kohta 4.4).

ZALTRAP-/FOLFIRI-hoidon siirtäminen tai annosmuutokset	
Neutropenia tai trombosytopenia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)	ZALTRAP-/FOLFIRI-hoidon antoa siirretään, kunnes neutrofiiliarvot ovat $\geq 1,5 \times 10^9/l$ tai trombosyyttiarvot $\geq 75 \times 10^9/l$.
Kuumeinen neutropenia tai neutropeeninen sepsis	Irinotekaaniannosta pienennetään myöhemmissä hoitjaksoissa 15–20 %. Jos tila uusiutuu, myös 5-FU-annoksia (bolus ja infuusio) pienennetään myöhemmissä hoitjaksoissa 20 %. Jos tila uusiutuu, kun irinotekaani- ja 5-FU-annoksia on pienennetty, voidaan harkita ZALTRAP-annoksen pienentämistä tasolle 2 mg/kg. Granulosyyttikasvutekijän (G-CSF) käyttöä voidaan harkita.
ZALTRAP-valmisteen aiheuttamat lievät tai keskivaikeat yliherkkyysoireyhtymät (mm. kuumat aallot, ihottuma, nokkosihottuma ja kutina) (ks. kohta 4.4).	Infuusio keskeytetään, kunnes reaktio korjautuu. Kortikosteroideja ja/tai antihistamiineja voidaan käyttää kliinisen tarpeen mukaan. Myöhempien hoitjaksojen aikana voidaan harkita kortikosteroidien ja/tai antihistamiinien käyttöä esihoitona.
Vaikeat yliherkkyysoireyhtymät (mm. bronkospasmi, hengenahdistus, angioedeema ja anafylaksia) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	ZALTRAP-/FOLFIRI-hoito lopetetaan ja potilaalle annetaan asianmukaista lääketieteellistä hoitoa.
ZALTRAP-hoidon siirtäminen ja annosmuutokset	
Hypertensio (ks. kohta 4.4).	ZALTRAP-hoito keskeytetään, kunnes hypertensio saadaan hallintaan. Jos lääketieteellisesti merkittävä tai vaikea hypertensio uusiutuu parhaasta mahdollisesta hoidosta huolimatta, ZALTRAP-hoito keskeytetään, kunnes hypertensio saadaan hallintaan. Myöhemmissä hoitjaksoissa käytetään pienempää 2 mg/kg annosta.

Proteinuria (ks. kohta 4.4).	ZALTRAP-hoito keskeytetään, jos virtsan proteiinimäärä on ≥ 2 g / 24 h, ja aloitetaan uudelleen, kun virtsan proteiinimäärä on < 2 g / 24 h. Jos tila uusiutuu, hoito keskeytetään, kunnes virtsan proteiinimäärä on < 2 g / 24 h. Tämän jälkeen annos pienennetään tasolle 2 mg/kg.
FOLFIRI-hoidon annosmuutokset, kun hoitoa käytetään yhdessä ZALTRAP-hoidon kanssa	
Vaikea stomatiitti ja palmo-plantaarinen erytrodysentesia-oireyhtymä	5-FU-bolusta pienennetään ja infuusioannosta pienennetään 20 %.
Vaikea ripuli	Irinotekaaniannosta pienennetään 15–20 %. Jos vaikea ripuli uusiutuu myöhemmän hoitajakson aikana, myös 5-FU-bolusta ja -infuusioannosta pienennetään 20 %. Jos vaikea ripuli jatkuu molemmista annosleikkauksista huolimatta, FOLFIRI-hoito on lopetettava. Ripulilääkevalmisteita ja nesteytystä voidaan käyttää tarpeen mukaan.

Irinotekaaniin, 5-fluorourasiiliin tai foliinihappoon liittyvä muu toksisuus, ks. kyseisten valmisteiden voimassa olevat valmisteyhteenvedot.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa 28,2 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita, mutta alle 75-vuotiaita. 5,4 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiaita. Iäkkäiden ihmisten ZALTRAP-annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

ZALTRAP-hoidon käyttöä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole tutkittu muodollisissa tutkimuksissa (ks. kohta 5.2). Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että afliberseptiannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Afliberseptin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

ZALTRAP-hoidon käyttöä munuaisten vajaatoimintapotilaille ei ole tutkittu muodollisissa tutkimuksissa (ks. kohta 5.2). Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on hyvin vähän tietoa, joten näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää ZALTRAP-valmistetta pediatriisille potilaille etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän hoidossa.

Antotapa

ZALTRAP-valmisteen saa antaa vain infusiona laskimoon 1 tunnin aikana. ZALTRAP-konsentraatti on hyperosmolaalista (1000 mOsmol/kg), joten laimentamatonta ZALTRAP-konsentraattia ei saa antaa nopeana laskimoinjektiona eikä boluksena laskimoon. ZALTRAP-valmistetta ei saa antaa injektiona silmän lasiaiseen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kukin infuusiokonsentraattia sisältävä injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa (yhtä annosta) varten.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa ja antamiseen sopivat infuusiolaitteet.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys afliberseptille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Käyttö silmään / silmän lasiaiseen, sillä ZALTRAP on hyperosmoottista (ks. kohta 4.4).

FOLFIRI-hoidon vaikuttavien aineiden (irinotekaani, 5-FU, foliinihappo) vasta-aiheet, ks. kyseisten valmisteiden voimassa olevat valmisteyhteenvedot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto

Afliberseptihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu suurentunutta verenvuotoriskiä, mm. vaikeiden ja joskus kuolemaan johtaneiden verenvuototapahtumien riskin suurenemista (ks. kohta 4.8).

Potilaiden vointia on seurattava ruoansulatuskanavan verenvuodon ja muun vaikean verenvuodon oireiden ja löydösten varalta. Afliberseptia ei saa antaa potilaille, jolla on vaikeaa verenvuotoa (ks. kohta 4.2).

ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu trombosytopeniaa. On suositeltavaa seurata täydellistä verenkuvaa ja trombosyyttiarvoja lähtötilanteessa, ennen kunkin aflibersepti-hoitojakson alkua ja kliinisen tarpeen mukaan. ZALTRAP/FOLFIRI-hoidon antoa siirretään, kunnes trombosyyttiarvo on $\geq 75 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan perforaatio

Afliberseptihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu ruoansulatuskanavan perforaatioita, myös kuolemaan johtaneita ruoansulatuskanavan perforaatioita (ks. kohta 4.8).

Potilaiden vointia on seurattava ruoansulatuskanavan perforaation oireiden ja löydösten varalta. Afliberseptihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy ruoansulatuskanavan perforaatio (ks. kohta 4.2).

Fistelimuodostus

Afliberseptihoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt ruoansulatuskanavan ja muiden alueiden fistelimuodostusta (ks. kohta 4.8).

Afliberseptihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy fisteli (ks. kohta 4.2).

Hypertensio

ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu suurentunut riski saada asteen 3–4 hypertensio (mm. hypertensiota ja yksi essentiaalinen hypertensiotapaus) (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on entuudestaan hypertensio, sen hoitotasapainon on oltava asianmukainen ennen afliberseptihoidon aloittamista. Jos hypertension hoitotasapainoa ei saada riittävän hyväksi, afliberseptihoitoa ei pidä aloittaa. On suositeltavaa seurata verenpainetta kahden viikon välein, mm. ennen kutakin afliberseptin antokertaa sekä kliinisen tarpeen mukaan afliberseptihoidon aikana. Jos afliberseptihoidon aikana ilmenee hypertensiota, verenpaine on saatava hallintaan asianmukaisella verenpainelääkityksellä ja verenpainetta on seurattava säännöllisesti. Jos lääketieteellisesti merkittävä

tai vaikea hypertensio uusiutuu parhaasta mahdollisesta hoidosta huolimatta, afliberseptihoito keskeytetään, kunnes hypertensio saadaan hallintaan. Myöhemmissä hoitajaksoissa käytetään pienempää 2 mg/kg afliberseptiannosta. Afliberseptihoito on lopetettava kokonaan, jos hypertension hoitotasapainoa ei saada riittävän hyväksi asianmukaisella verenpainelääkityksellä tai afliberseptiannosta pienentämällä tai potilaalle kehittyy hypertensiivinen kriisi tai hypertensiivinen enkefalopatia (ks. kohta 4.2).

Hypertensio voi pahentaa aiempaa sydän- tai verisuonitautia. ZALTRAP-hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on anamneesissa kliinisesti merkittävä sydän- tai verisuonitauti, esim. sepelvaltimotauti tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Jos potilaalla on NYHA-luokan III tai IV kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ZALTRAP-hoitoa ei pidä käyttää.

Sydämen vajaatoiminta ja pienentynyt ejektiofraktio

ZALTRAP-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu sydämen vajaatoimintaa ja pienentynyttä ejektiofraktiota. Vasemman kammion lähtötason ja sen jälkeisen toiminnan säännöllistä arviointia on harkittava, kun potilas saa Zaltrap-lääkettä. Potilaita on seurattava sydämen vajaatoiminnan ja pienentyneen ejektiofraktion oireiden ja löydösten varalta. ZALTRAP-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy sydämen vajaatoiminta tai ejektiofraktio pienenee.

Tromboosi- ja emboliatapahtumat

Tromboemboliset valtimotapahtumat

Afliberseptihoitoa saaneilla potilailla on havaittu tromboembolisia valtimotapahtumia (mm. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, aivoverisuonitapahtuma, angina pectoris, sydämensisäinen trombi, sydäninfarkti, valtimoembolia ja iskeeminen koliitti) (ks. kohta 4.8).

Afliberseptihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy tromboembolinen valtimotapahtuma (ks. kohta 4.2).

Tromboemboliset laskimotapahtumat

Afliberseptihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu tromboembolisia laskimotapahtumia (mm. syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan) (ks. 4.8).

ZALTRAP-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy henkeä uhkaava (asteen 4) tromboembolinen tapahtuma (kuten keuhkoembolia) (ks. kohta 4.2). Jos potilaalle kehittyy asteen 3 syvä laskimotromboosi, hänelle annetaan antikoagulanttihoitoa kliinisen tarpeen mukaan ja afliberseptihoitoa jatketaan. Jos tila uusiutuu asianmukaisesta antikoagulanttihoitosta huolimatta, afliberseptihoito on lopetettava. Jos potilaalla on asteen 3 tai lievempi tromboemboliatapahtuma, hänen vointiaan on seurattava tarkoin.

Proteinuria

Afliberseptihoitoa saaneilla potilailla on havaittu vaikeaa proteinuriaa, nefroottista oireyhtymää ja tromboottista mikroangiopatiaa (ks. kohta 4.8).

Ennen kutakin afliberseptin antokertaa tehdään virtsan liuskatesti ja/tai virtsan proteiini-kreatiinisuhde arvioidaan proteinurian kehittymisen tai pienenemisen varalta. Jos virtsan liuskatestin mukaan proteiinia on $\geq 2+$ tai proteiini-kreatiinisuhde on > 1 tai > 100 mg/mmol, vuorokausivirtsan keräys on tarpeen.

Afliberseptin käyttö keskeytetään, jos virtsan proteiinimäärä on ≥ 2 g / 24 h. Hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun proteiinimäärä on < 2 g / 24 h. Jos tila uusiutuu, hoito keskeytetään, kunnes virtsan proteiinimäärä on < 2 g / 24 h. Tämän jälkeen annos pienennetään tasolle 2 mg/kg. Afliberseptihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy nefroottinen oireyhtymä tai tromboottinen mikroangiopatia (ks. kohta 4.2).

Neutropenia ja neutropeeniset komplikaatiot

Neutropeenisten komplikaatioiden (kuumeinen neutropenia ja neutropeeniset infektiot) ilmaantuvuuden on havaittu suurentuneen ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

On suositeltavaa tarkastaa täydellinen verenkuvaa ja valkosolujen erittelylaskenta lähtötilanteessa ja ennen kunkin afliberseptihoitajakson alkua. ZALTRAP/FOLFIRI-hoidon antoa siirretään, kunnes neutrofiiliarvo on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.2). G-CSF-hoitoa voidaan harkita asteen ≥ 3 neutropenian ilmaantuessa ensimmäisen kerran sekä sekundaariprofylaksina, jos potilas saattaa kuulua neutropeenisten komplikaatioiden riskiryhmään.

Ripuli ja nestehukka

Vaikean ripulin ilmaantuvuuden on havaittu suurentuneen ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

FOLFIRI-hoidon annosta muutetaan (ks. kohta 4.2), ja ripulilääkkeitä ja nesteytystä annetaan tarpeen mukaan.

Yliherkkyysoireet

Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa ilmoitettiin vaikeita yliherkkyysoireita ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalle kehittyy vaikea yliherkkyysoire (mm. bronkospasmi, hengenahdistus, angioedeema tai anafylaksia), afliberseptihoito lopetetaan ja ryhdytään asianmukaisiin lääketieteellisiin toimiin (ks. kohta 4.2).

Jos ZALTRAP aiheuttaa lievän tai keskivaikean yliherkkyysoireen (esim. kuumat aallot, ihottuma, nokkosihottuma tai kutina), afliberseptihoito keskeytetään, kunnes reaktio korjautuu. Kortikosteroidi- ja/tai antihistamiinihoito voidaan aloittaa kliinisen tarpeen mukaan. Myöhempien hoitajaksojen aikana voidaan harkita kortikosteroidien ja/tai antihistamiinien käyttöä esihoitona (ks. kohta 4.2). Varovaisuus on tarpeen, jos hoito on aiemmin aiheuttanut potilaalle yliherkkyysoireen, sillä joillakin potilailla on havaittu toistuvia yliherkkyysoireita estohoidosta (mm. kortikosteroideista) huolimatta.

Haavan huono paraneminen

Aflibersepti huononsi haavojen paranemista eläinmalleissa (ks. kohta 5.3).

Afliberseptihoidon on ilmoitettu saattavan huonontaa haavojen paranemista (haavan avautuminen, anastomoosin vuotaminen) (ks. kohta 4.8).

Afliberseptihoito on tauotettava vähintään 4 viikon ajaksi ennen elektiivistä leikkausta.

On suositeltavaa, että afliberseptihoito aloitetaan aikaisintaan 4 viikon kuluttua suuresta leikkauksesta ja vasta kun leikkaushaava on parantunut täysin. Jos kysessä on pieni kirurginen toimenpide (esim. keskuskalvoportin asentaminen, biopsia, hampaanpoisto), afliberseptihoito voidaan aloittaa (uudelleen), kun leikkaushaava on parantunut täysin. Afliberseptihoito on lopetettava, jos haavan huono paraneminen edellyttää lääketieteellistä hoitoa (ks. kohta 4.2).

Leuan osteonekroosi (ONJ)

Leuan osteonekroositapauksia on ilmoitettu Zaltrap-hoitoa saaneilla potilailla, joista useat olivat saaneet aiemmin tai samanaikaisesti laskimonsisäistä bisfosfonaattia, joka on tunnettu leuan osteonekroosin riskitekijä. On noudatettava varovaisuutta, kun Zaltrap-valmistetta ja laskimonsisäistä bisfosfonaattia annetaan samanaikaisesti tai peräkkäin.

Invasiivinen hammastoiimenpide on myös tunnettu riskitekijä. Hammastarkastusta ja asianmukaisia ennaltaehkäiseviä hammastoiimenpiteitä on harkittava ennen Zaltrap-hoidon aloitusta. Jos potilas on aiemmin saanut tai saa parasta aikaa laskimonsisäistä bisfosfonaattihoitoa, invasiivisiä hammastoiimenpiteitä on vältettävä, jos mahdollista (ks. kohta 4.8).

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

PRES-oireyhtymää ei ilmoitettu vaiheen III avaintutkimuksessa etäpesäkkeistä kolorektaalisyöpää sairastavilla. Muissa tutkimuksissa PRES-oireyhtymää ilmoitettiin potilailla, jotka saivat afliberseptia joko monoterapiana tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.8).

PRES-oireyhtymän oireita voivat olla psyykkisen tilan muutos, kouristuskohtaukset, pahoinvointi, oksentelu, päänsärky tai näköhäiriöt. PRES-diagnoosi vahvistetaan aivojen magneettikuvauksella.

Afliberseptihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy PRES (ks. kohta 4.2).

Läkkäät

Läkkäillä, ≥ 65 -vuotiailla ihmisillä on suurentunut ripulin, huimauksen, voimattomuuden, painon laskun ja nestehukan riski. On suositeltavaa seurata potilaan vointia huolellisesti, jotta ripulin ja nestehukan oireet ja löydökset pystytään toteamaan ja hoitamaan nopeasti ja mahdolliset riskit pystytään minimoimaan (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden afliberseptihoidosta on hyvin vähän tietoa. Afliberseptiannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Toimintakyky ja muut samanaikaiset sairaudet

Jos potilaan ECOG-toimintakykyluokka on ≥ 2 tai hänellä on merkittäviä samanaikaisia sairauksia, huonojen kliinisten tulosten riski voi olla suurentunut ja potilasta on seurattava tarkoin kliinisen tilan huononemisen varhaismerkkien varalta.

Hyväksytyistä käyttöaiheista poikkeava käyttö silmän lasiaiseen

ZALTRAP on hyperosmoottinen liuos, joka ei sovi annettavaksi silmän sisään. ZALTRAP-valmistetta ei saa antaa injektiona silmän lasiaiseen (ks. kohta 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä ja eri tutkimusten vertailuissa ei havaittu mitään farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia afliberseptin ja FOLFIRI-hoidon välillä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava välttämään raskautta ZALTRAP-hoidon aikana, ja heille on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten ja lisääntymiskykyisten miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen hoitoannoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja afliberseptin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Angiogeneesi on kriittisen tärkeää sikiönkehityksen kannalta, joten ZALTRAP-valmisteen annon jälkeinen angiogeneesin estyminen voi olla haitaksi raskaudelle. ZALTRAP-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät siihen mahdollisesti liittyvät riskit. Jos potilas tulee raskaaksi ZALTRAP-hoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Imetys

ZALTRAP-valmisteen vaikutusta maidoneritykseen sekä lääkkeen erittymistä rintamaitoon ja sen vaikutuksia imetettävään lapseen ei ole tutkittu.

Ei tiedetä, erittykö aflibersepti ihmisen rintamaitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko ZALTRAP-hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Apinatutkimusten perusteella on todennäköistä, että sekä miesten että naisten hedelmällisyys heikkenee afliberseptihoidon aikana (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ZALTRAP-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla on näköön, keskittymiskykyyn tai reaktiokykyyn vaikuttavia oireita, häntä on kehoitettava välttämään ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

ZALTRAP-valmisteen ja FOLFIRI-hoidon yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistuneet 1216 potilasta olivat saaneet aiempaa hoitoa etäpesäkkeiseen kolorektaalisyöpään. 611 potilasta sai ZALTRAP-valmistetta 4 mg/kg annoksina joka toinen viikko (yksi hoitajakso), ja 605 potilasta sai lume-/FOLFIRI-hoitoa. Potilaiden saamien ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitokasojen mediaanimäärä oli 9.

Yleisimpiä haittavaikutuksia (kaikki vaikeusasteet, ilmaantuvuus $\geq 20\%$), joiden ilmoitettu ilmaantuvuus oli ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä vähintään 2 % suurempi kuin lume-/FOLFIRI-ryhmässä, olivat yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen leukopenia, ripuli, neutropenia, proteinuria, aspartaattiaminotransferaasiarvojen (ASAT) suureneminen, stomatiitti, uupumus, trombosytopenia, alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) suureneminen, hypertensio, painon lasku, ruokahalun heikkeneminen, nenäverenvuodot, vatsakipu, dysfonia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen ja päänsärky (ks. taulukko 1).

Yleisimmin ilmoitettuja asteen 3–4 reaktioita (ilmaantuvuus $\geq 5\%$), joiden ilmoitettu ilmaantuvuus oli ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä vähintään 2 % suurempi kuin lume-/FOLFIRI-ryhmässä, olivat yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen neutropenia, ripuli, hypertensio, leukopenia, stomatiitti, uupumus, proteinuria ja voimattomuus (ks. taulukko 1).

Yleisimpiä hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia, joita ilmeni $\geq 1\%$:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneista, olivat verisuonistoon kohdistuneet haittavaikutukset (3,8 %) kuten hypertensio (2,3 %), infektiot (3,4 %), voimattomuus/uupumus (1,6 % ja 2,1 %), ripuli (2,3 %), nestehukka (1 %), stomatiitti (1,1 %), neutropenia (1,1 %), proteinuria (1,5 %) ja keuhkoembolia (1,1 %).

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset ja laboratorioarvojen poikkeavuudet verrattuna lume-/FOLFIRI-ryhmän ilmoituksiin esitetään Taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmäluokittain ja yleisyysluokittain. Taulukon 1 haittavaikutukset on määritelty seuraavasti: mikä tahansa kliininen haittavaikutus tai laboratorioarvojen poikkeavuus, jonka ilmaantuvuus (kaikki asteet) oli etäpesäkkeisen kolorektaalisyöpän tutkimuksen afliberseptiryhmässä $\geq 2\%$ suurempi kuin lumeryhmässä; mukana ovat myös missä tahansa afliberseptitutkimuksessa havaitut haittavaikutukset, joiden kohdalla tämä ilmaantuvuuskynnys ei ylittynyt, mutta jotka vastasivat VEGF:n estäjien ryhmän haittavaikutuksia. Haittavaikutusten voimakkuus esitetään Yhdysvaltain National Cancer Institute -instituutin (NCI) Common Toxicity Criteria -asiakirjan (CTC) version 3.0 mukaisesti. Jokaisessa yleisyysryhmässä haittavaikutukset esitetään vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet perustuvat kyseisen haittavaikutuksen kaikkiin vaikeusasteisiin, ja ne määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 – Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän tutkimuksen ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilailla ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	
	Kaikki asteet	Aste ≥ 3
Infektiot		
Hyvin yleiset	Infektio (1)	Infektio (1)
Yleiset	Neutropeeninen infektio/sepsis (1) Virtsatietulehdus Nenänielutulehdus	Neutropeeninen infektio/sepsis (1)
Melko harvinaiset		Virtsatietulehdus
Veri ja imukudos		
Hyvin yleiset	Leukopenia (2) Neutropenia (1), (2) Trombosytopenia (2)	Leukopenia (2) Neutropenia (2)
Yleiset	Kuumeinen neutropenia	Kuumeinen neutropenia Trombosytopenia (2)
Immuunijärjestelmä		
Yleiset	Yliherkkyys (1)	
Melko harvinaiset		Yliherkkyys (1)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Hyvin yleiset	Ruokahalun heikkeneminen Painon lasku	
Yleiset	Nestehukka (1)	Nestehukka (1) Ruokahalun heikkeneminen Painon lasku
Sydän		
Melko harvinaiset	Sydämen vajaatoiminta	
Harvinaiset	Pientynyt ejektiofraktio	
Hermosto		
Hyvin yleiset	Päänsärky	
Yleiset		Päänsärky
Melko harvinaiset	PRES (1), (4)	PRES (1), (4)
Verisuonisto		
Hyvin yleiset	Hypertensio (1) Verenvuoto (1)	Hypertensio
Yleiset	Tromboemboliset valtimotapahtumat (1) Tromboemboliset laskimotapahtumat (1)	Tromboemboliset valtimotapahtumat (1) Tromboemboliset laskimotapahtumat (1) Verenvuoto (1)

Elinjärjestelmäluokka Yleisyysluokka	Haittavaikutus	
	Kaikki asteet	Aste ≥ 3
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Hyvin yleiset	Hengenahdistus Nenäverenvuoto Dysfonia	
Yleiset	Suu-nielukipu Voimakas nuha	
Melko harvinaiset		Hengenahdistus Nenäverenvuoto Dysfonia Suu-nielukipu
Ruoansulatuselimistö		
Hyvin yleiset	Ripuli (1) Stomatiitti Vatsakipu Ylävatsakipu	Ripuli (1) Stomatiitti
Yleiset	Verenvuoto peräaukosta Fisteli (1) Haavainen stomatiitti Peräpukamat Peräaukon kipu Hammassärky	Vatsakipu Ylävatsakipu
Melko harvinaiset	Ruoansulatuskanavan perforaatio (1)	Ruoansulatuskanavan perforaatio (1) Verenvuoto peräaukosta Fisteli (1) Haavainen stomatiitti Peräaukon kipu
Maksa ja sappi		
Hyvin yleiset	ASAT-arvon suureneminen (2) ALAT-arvon suureneminen (2)	
Yleiset		ASAT-arvon suureneminen (2) ALAT-arvon suureneminen (2)
Iho ja ihonalainen kudos		
Hyvin yleiset	Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä	
Yleiset	Ihon hyperpigmentaatio	Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä
Melko harvinaiset	Haavan huono paraneminen (1)	Haavan huono paraneminen (1)
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Melko harvinaiset	Leuan osteonekroosi (ONJ)	

Elinjärjestelmäluokka Yleisyysluokka	Haittavaikutus	
	Kaikki asteet	Aste ≥ 3
Munuaiset ja virtsatiet		
Hyvin yleiset	Proteinuria (1), (3) Suurentunut seerumin veren kreatiniinipitoisuus	
Yleiset		Proteinuria (1), (3)
Melko harvinaiset	Nefroottinen oireyhtymä (1) Tromboottinen mikroangiopatia (1)	Nefroottinen oireyhtymä (1) Tromboottinen mikroangiopatia (1)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Hyvin yleiset	Voimattomuustilat	Voimattomuustilat
<p>Huom. Haittavaikutukset on ilmoitettu MedDRA-version MEDDRA13.1 mukaisesti, ja niiden vaikeusaste on luokiteltu NCI:n CTC-asiakirjan version 3.0 mukaisesti.</p> <p>(1) Ks. ”Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus” tässä kohdassa.</p> <p>(2) Perustuu laboratorioarvoihin (% potilaista, joille tehtiin laboratorioarvioiteja)</p> <p>(3) Kliinisten ja laboratoriotietojen yhdistelmä</p> <p>(4) Ei ilmoitettu etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän tutkimuksessa. PRES-oireyhtymää ilmoitettiin kuitenkin muissa tutkimuksissa potilailla, jotka käyttivät afliberseptia monoterapiana tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden kuin FOLFIRI-hoidon kanssa.</p>		

Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa ≥ 20 %:lla potilaista ilmeni anemiaa, pahoinvointia, oksentelua, ummetusta, hiustenlähtöä, AFOS-pitoisuuksien suurenemista ja hyperbilirubinemiaa. Näiden määrä oli samaa luokkaa molemmissa ryhmissä, eikä ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoryhmässä havaittu ilmaantuvuus ollut ≥ 2 % toisen ryhmän ilmaantuvuutta suurempi.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuoto

ZALTRAP-hoitoa saavien potilaiden verenvuotoriski suurenee (koskee myös vaikeita verenvuotoja ja joskus kuolemaan johtavia verenvuototapahtumia). Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa verenvuotoa (kaikki asteet) ilmoitettiin 37,8 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 19,0 %:lla lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaista. Yleisin ilmoitettu verenvuototyyppi oli vähäinen (asteen 1–2) nenäverenvuoto, jota ilmeni 27,7 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneista potilaista. Asteen 3–4 verenvuotoa, mm. ruoansulatuskanavan verenvuotoa, hematuriaa ja toimenpiteen jälkeistä verenvuotoa, ilmoitettiin 2,9 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 1,7 %:lla lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaista. Muissa tutkimuksissa ZALTRAP-hoitoa saaneille potilaille on ilmaantunut vaikeaa kallonsisäistä verenvuotoa ja keuhkoverenvuotoa/veriyskää, myös kuolemaan johtaneita tapahtumia (ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuskanavan perforaatio

ZALTRAP-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu ruoansulatuskanavan perforaatioita, myös kuolemaan johtaneita ruoansulatuskanavan perforaatioita. Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa ruoansulatuskanavan perforaatioita (kaikki asteet) ilmoitettiin ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä 3 potilaalla 611:sta (0,5 %) ja lume-/FOLFIRI-ryhmässä 3 potilaalla 605:stä (0,5 %). Ruoansulatuskanavan perforaatiotapahtuman vaikeusaste oli 3–4 ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän kaikilla 3 potilaalla (0,5 %) ja lume-/FOLFIRI-ryhmässä 2 potilaalla (0,3 %). Kaikissa kolmessa vaiheen III lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (kolorektaali-, haima- ja keuhkosyöpäpotilailla) ruoansulatuskanavan perforaatioiden (kaikki asteet) ilmaantuvuus oli ZALTRAP-ryhmässä 0,8 % ja lumeryhmässä 0,3 %. Asteen 3–4 ruoansulatuskanavan perforaatiotapahtumia ilmeni 0,8 %:lla ZALTRAP-ryhmän potilaista ja 0,2 %:lla lumeryhmän potilaista (ks. kohta 4.4).

Fistelimuodostus

ZALTRAP-hoitoa saaneille potilaille on ilmaantunut ruoansulatuskanavan ja muiden alueiden fistelimuodostusta. Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa fisteileitä (sijainti anaalinen, enterovesikaalinen, enterokutaaninen, kolovaginaalinen tai intestinaalinen) ilmoitettiin ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä 9 potilaalla 611:sta (1,5 %) ja lume-/FOLFIRI-ryhmässä 3 potilaalla 605:stä (0,5 %). Asteen 3 ruoansulatuskanavan fistelimuodostusta ilmaantui ZALTRAP-ryhmässä 2 potilaalle (0,3 %) ja lumeryhmässä 1 potilaalle (0,2 %). Kaikissa kolmessa vaiheen III lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (kolorektaali-, haima- ja keuhkosityöpöpotilailla) fisteliön (kaikki asteet) ilmaantuvuus oli ZALTRAP-potilailla 1,1 % ja lumehoitoa saaneilla 0,2 %. Asteen 3–4 fisteileitä ilmeni 0,2 %:lla ZALTRAP-hoitoa saaneista ja 0,1 %:lla lumehoitoa saaneista (ks. kohta 4.4).

Hypertensio

Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa hypertensiota (kaikki asteet) ilmoitettiin 41,2 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 10,7 %:lla lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaista. ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneilla potilailla on todettu asteen 3–4 hypertension riskin suurenemista (mm. hypertensiota ja yksi essentiaalinen hypertensiotapaus). Asteen 3 hypertensiota (joka edellytti aiemman verenpainelääkityksen muuttamista tai hoitoa useammalla kuin yhdellä lääkevalmisteella) ilmoitettiin 1,5 %:lla lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 19,1 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneista. Asteen 4 hypertensiota (hypertensiivinen kriisi) ilmoitettiin yhdellä ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneella potilaalla (0,2 %). ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneille potilaille kehittynyt asteen 3–4 hypertensio alkoi 54 %:ssa tapauksista kahden ensimmäisen hoitojakson aikana (ks. kohta 4.4).

Tromboosi- ja emboliatapahtumat

Tromboemboliset valtimotapahtumat

Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa tromboembolisia valtimotapahtumia (mm. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, aivoverisuonitapahtuma, angina pectoris, sydämensisäinen trombi, sydäninfarkti, valtimoembolia ja iskeeminen koliitti) ilmoitettiin 2,6 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 1,5 %:lla lume-/FOLFIRI-hoitoa saaneista. Asteen 3–4 tapahtumia ilmeni ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä 11 potilaalla (1,8 %) ja lume-/FOLFIRI-ryhmässä 3 potilaalla (0,5 %). Kaikissa kolmessa vaiheen III lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (kolorektaali-, haima- ja keuhkosityöpöpotilailla) tromboembolisten valtimotapahtumien (kaikki asteet) ilmaantuvuus oli ZALTRAP-potilailla 2,3 % ja lumehoitoa saaneilla 1,7 %. Asteen 3–4 tromboembolisia valtimotapahtumia ilmeni 1,7 %:lla ZALTRAP-hoitoa saaneista ja 1,0 %:lla lumehoitoa saaneista (ks. kohta 4.4).

Tromboemboliset laskimotapahtumat

Tromboembolisten laskimotapahtumien ryhmä kattaa syvät laskimotromboosit ja keuhkoemboliat. Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa tromboembolisia laskimotapahtumia (kaikki asteet) ilmeni 9,3 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 7,3 %:lla lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaista. Asteen 3–4 tromboembolisia laskimotapahtumia ilmeni 7,9 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 6,3 %:lla lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaista. Keuhkoemboliaa ilmeni 4,6 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 3,5 %:lla lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaista. Kaikissa kolmessa vaiheen III lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (kolorektaali-, haima- ja keuhkosityöpöpotilailla) tromboembolisten laskimotapahtumien (kaikki asteet) ilmaantuvuus oli ZALTRAP-potilailla 7,1 % ja lumepotilailla 7,1 %.

Proteinuria

Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa ilmoitettiin proteinuriaa (jonka tiedot perustuvat sekä kliinisiin että laboratoriotietoihin) 62,2 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 40,7 %:lla lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaista. Asteen 3–4 proteinuriaa ilmeni 7,9 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 1,2 %:lla lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaista. Nefroottista oireyhtymää ilmeni 2:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaalla (0,5 %), mutta ei yhdelläkään lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaalla. Yhdellä ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneella potilaalla oli proteinuriaa ja hypertensiota, ja hänellä todettiin tromboottinen mikroangiopatia. Kaikissa kolmessa vaiheen III lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (kolorektaali-, haima- ja keuhkosityöpöpotilailla)

nefroottisen oireyhtymän ilmaantuvuus oli ZALTRAP-potilailla 0,5 % ja lumehoitoa saaneilla 0,1 % (ks. kohta 4.4).

Neutropenia ja neutropeeniset komplikaatiot

Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa 67,8 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ilmoitettiin neutropeniaa (kaikki asteet), kun taas lume-/FOLFIRI-ryhmässä vastaava osuus oli 56,3 %. Asteen 3–4 neutropeniaa ilmeni 36,7 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 29,5 %:lla lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaista. Yleisin asteen 3–4 neutropeeninen komplikaatio oli kuumeinen neutropenia, jota ilmeni 4,3 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneista ja 1,7 %:lla lume-/FOLFIRI-hoitoa saaneista. Asteen 3–4 neutropeenisiä infektioita / sepsistä ilmaantui 1,5 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneista ja 1,2 %:lla lume-/FOLFIRI-hoitoa saaneista (ks. kohta 4.4).

Infektiot

Infektioiden yleisyys oli ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneilla suurempi (kaikki asteet, 46,2 %; asteet 3–4, 12,3 %) kuin lume-/FOLFIRI-hoitoa saaneilla (kaikki asteet, 32,7 %; asteet 3–4, 6,9 %). Infektioita olivat mm. virtsatieinfektio, nenänielutulehdus, ylähengitystieinfektio, keuhkokuume, katetrikohdan infektio ja hammasinfektio.

Ripuli ja nestehukka

Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa ripulia (kaikki asteet) todettiin 69,2 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneista ja 56,5 %:lla lume-/FOLFIRI-hoitoa saaneista. Nestehukkaa (kaikki asteet) todettiin 9,0 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneista ja 3,0 %:lla lume-/FOLFIRI-hoitoa saaneista. Asteen 3–4 ripulia ilmoitettiin 19,3 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneista ja 7,8 %:lla lume-/FOLFIRI-hoitoa saaneista. Asteen 3–4 nestehukkaa ilmoitettiin 4,3 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneista ja 1,3 %:lla lume-/FOLFIRI-hoitoa saaneista (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyysoireyhtymät

Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa vaikeita yliherkkyysoireyhtymiä ilmoitettiin 0,3 %:lla ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneista ja 0,5 %:lla lume-/FOLFIRI-hoitoa saaneista (ks. kohta 4.4).

Haavan huono paraneminen

ZALTRAP-hoitoon voi liittyä haavan huonoa paranemista (haavan avautuminen, anastomoosin vuoto). Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa haavan huonoa paranemista ilmoitettiin ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä 3 potilaalla (0,5 %) ja lume-/FOLFIRI-ryhmässä 5 potilaalla (0,8 %). Asteen 3 haavan huonoa paranemista ilmoitettiin ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä 2 potilaalla (0,3 %) mutta lume-/FOLFIRI-ryhmässä ei yhdelläkään potilaalla. Kaikissa kolmessa vaiheen III lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (kolorektaali-, haima- ja keuhkosityöpöpotilailla) haavan huonon paranemisen (kaikki asteet) ilmaantuvuus oli ZALTRAP-potilailla 0,5 % ja lumehoitoa saaneilla 0,4 %. Asteen 3–4 haavan huonoa paranemista ilmeni 0,2 %:lla ZALTRAP-hoitoa saaneista mutta ei kenelläkään lumehoitoa saaneista (ks. kohta 4.4).

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

PRES-oireyhtymää ei ilmoitettu vaiheen III avaintutkimuksessa etäpesäkkeistä kolorektaalisyyöpää sairastavilla. Muissa tutkimuksissa PRES-oireyhtymää ilmoitettiin potilailla, jotka saivat ZALTRAP-valmistetta joko monoterapiana (0,5 %) tai yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Muita hättävaihtokuituksia ja laboratorioarvojen poikkeavuuksia, joiden ilmoitettu yleisyys (kaikki asteet) oli ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä ≥ 5 % suurempi kuin lume-/FOLFIRI-ryhmässä

Seuraavien hättävaihtokuitusten ja laboratorioarvojen poikkeavuuksien ilmoitettu yleisyys (kaikki asteet) oli ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä ≥ 5 % suurempi kuin lume-/FOLFIRI-ryhmässä (yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen): leukopenia (78,3 % ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä ja 72,4 % lume-/FOLFIRI-ryhmässä, kaikki asteet; 15,6 % ja 12,2 %, asteet 3–4), ASAT-arvojen suureneminen (57,5 % ja 50,2 %, kaikki asteet; 3,1 % ja 1,7 %, asteet 3–4), stomatiitti (50,1 % ja 32,9 %, kaikki asteet; 12,8 % ja 4,6 %, asteet 3–4), uupumus (47,8 % ja 39,0 %, kaikki asteet; 12,6 % ja 7,8 %, asteet 3–4), trombositopenia (47,4 % ja 33,8 %, kaikki asteet; 3,3 % ja 1,7 %, asteet 3–4), ALAT-

arvojen suureneminen (47,3 % ja 37,1 %, kaikki asteet; 2,7 % ja 2,2 %, asteet 3–4), ruokahalun heikkeneminen (31,9 % ja 23,8 %, kaikki asteet; 3,4 % ja 1,8 %, asteet 3–4), painon lasku (31,9 % ja 14,4 %, kaikki asteet; 2,6 % ja 0,8 %, asteet 3–4), dysfonia (25,4 % ja 3,3 %, kaikki asteet; 0,5 % ja 0 %, asteet 3–4), päänsärky (22,3 % ja 8,8 %, kaikki asteet; 1,6 % ja 0,3 %, asteet 3–4), voimattomuus (18,3 % ja 13,2 %, kaikki asteet; 5,1 % ja 3,0 %, asteet 3–4), palmoplantaarinen erythrodysestesiaoireyhtymä (11,0 % ja 4,3 %, kaikki asteet; 2,8 % ja 0,5 %, asteet 3–4) ja ihon hyperpigmentaatio (8,2 % ja 2,8 %, kaikki asteet; 0 % ja 0 %, asteet 3–4).

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksessa 611 potilasta sai ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa. Heistä 172 (28,2 %) oli ≥ 65 -vuotiaita mutta alle 75-vuotiaita, ja 33 (5,4 %) oli ≥ 75 -vuotiaita. Iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) haittavaikutusten todennäköisyys voi olla suurempi. Ripulin, huimauksen, voimattomuuden, painon laskun ja nestehukan ilmaantuvuus oli iäkkäillä ihmisillä ≥ 5 % suurempi kuin nuoremmilla. Iäkkäiden ihmisten vointia on seurattava tarkoin ripulin ja mahdollisen nestehukan varalta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Kolmessa lumekontrolloidussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa ZALTRAP-hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa lievä munuaisten vajaatoiminta (N = 352), havaittiin samankaltaisia haittavaikutuksia kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla potilailla (N = 642). ZALTRAP-ryhmään kuului pieni määrä potilaita, joilla oli lähtötilanteessa keskivaikea/vaikea munuaisten vajaatoiminta (N = 49). Näillä potilailla muut kuin munuaisiin liittyvät tapahtumat olivat yleisesti ottaen samaa luokkaa kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla potilailla, mutta nestehukan (kaikki asteet) ilmaantuvuus oli > 10 % suurempi (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisuus

Kuten kaikkien proteiinilääkkeiden käytön yhteydessä, myös ZALTRAP-valmistetta käytettäessä saattaa ilmetä immunogeenisuutta.

Kaikissa kliinisissä syöpätautitutkimuksissa todettiin, että pienten lääkevasta-ainetittereiden ilmaantuvuus lähtötilanteen jälkeisissä lääkevasta-ainekokeissa oli samaa luokkaa sekä lumehoitoa että ZALTRAP-hoitoa saaneilla (3,3 % ja 3,8 %). Yhdelläkään potilaalla ei todettu suuria aflibersepti-vasta-ainetittereitä. ZALTRAP-ryhmässä 17 potilasta (1,6 %) ja lumeryhmässä 2 potilasta (0,2 %) sai myös positiivisen tuloksen neutraloivien vasta-aineiden määrittelyssä. Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksen lume-/FOLFIRI-ryhmässä todettiin positiivisia tuloksia lääkevasta-ainekokeessa [18/526 (3,4 %)] useammin kuin ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä [8/521 (1,5 %)]. Etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän avaintutkimuksen lume-/FOLFIRI-ryhmässä todettiin myös positiivisia tuloksia neutraloivien vasta-aineiden määrittelyssä [2/526 (0,38 %)] useammin kuin ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä [1/521 (0,19 %)]. Positiivinen tulos immunogeenisuustutkimuksessa ei vaikuttanut millään havaittavalla tavalla afliberseptin farmakokinetiikkaan kyseisillä potilailla.

Kun otetaan huomioon, että lääkevasta-ainekokeen tulokset olivat samaa luokkaa sekä lume- että ZALTRAP-ryhmissä, ZALTRAP-hoitoon liittyvän immunogeenisuuden todellinen ilmaantuvuus on todennäköisesti yliarvioitu näissä tutkimuksissa.

Immunogeenisuustiedot riippuvat suuresti kokeen herkkyydestä ja spesifisyydestä. Vasta-aine-positiivisuuden havaittuun ilmaantuvuuteen tiettyssä tutkimuksessa vaikuttavat myös monet muut tekijät, mm. näytteen käsittely, näytteenottoajankohta, muut samanaikaiset lääkevalmisteet ja perussairaus. ZALTRAP-potilailla todetun vasta-aineilmaantuvuuden vertailu muilla valmisteilla todettuun vasta-aineilmaantuvuuteen voi siis johtaa harhaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Afliberseptin turvallisuudesta ei ole tietoa, jos annos on yli 7 mg/kg kahden viikon välein tai yli 9 mg/kg kolmen viikon välein. Yleisimmin havaitut haittavaikutukset olivat näillä annoksilla samankaltaisia kuin hoitoannoksillakin.

Spesifistä vastalääkettä ZALTRAP-yliannostukselle ei tunneta. Yliannostustapaukset hoidetaan ryhtymällä asianmukaisiin tukitoimiin, joihin kuuluu etenkin hypertension ja proteinurian seuranta ja hoitoa. Lääkärin on valvottava potilaan vointia tarkoin mahdollisten haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX44

Vaikutusmekanismi

Endoteelikasvutekijät A ja B (VEGF-A, VEGF-B) ja istukkakasvutekijä (PIGF) ovat angiogeenisten VEGF-kasvutekijöiden perheeseen kuuluvia kasvutekijöitä, joilla voi olla voimakas mitogeeninen, kemotaktinen ja verisuonten läpäisevyyteen kohdistuva vaikutus endoteelisoluihin. VEGF-A vaikuttaa kahden endoteelisolujen solukalvolla esiintyvän reseptoriyosiinikinaasin (VEGFR-1 ja VEGFR-2) kautta. PIGF ja VEGF-B sitoutuvat vain VEGFR-1:een, jota esiintyy myös valkosolujen solukalvolla. Jos VEGF-A aktivoi näitä reseptoreja liian voimakkaasti, seurauksena voi olla patologinen uudissuoni-muodostus ja verisuonten liiallinen läpäisevyys. Myös PIGF-kasvutekijä on yhteydessä patologiseen uudissuonimuodostukseen ja tulehdussolujen hakeutumiseen kasvaimiin.

Aflibersepti tunnetaan tieteellisessä kirjallisuudessa myös nimellä VEGF TRAP. Kyseessä on rekombinantti fuusioproteiini, jossa ihmisen VEGF-reseptorien 1 ja 2 solunulkoisten domeenien VEGF-kasvutekijää sitovat osat on yhdistetty ihmisen IgG1:n Fc-osaan. Aflibersepti valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa (CHO-K-1, nisäkäspäriäinen ekspressiojärjestelmä). Aflibersepti on dimeerinen glykoproteiini, jonka proteiinimolekyylin paino on 97 kilodaltonia (kDa). Se on glykosyloitunut, mikä suurentaa molekyylin kokonaismassaa 15 %, joten molekyylin kokonaispaino on 115 kDa.

Aflibersepti toimii VEGF-A:han sitoutuvana valeresseptorina, jolla on suurempi affiniteetti kuin vastaavilla luontaisilla reseptoreilla. Se vaikuttaa samalla tavalla myös rakenteellisesti samankaltaisiin PIGF- ja VEGF-B-ligandeihin. Aflibersepti sieppaa endogeenisen ligandin ja estää sitä sitoutumasta vastaavaan reseptoriin, jolloin reseptorivälitteinen signaalin muodostus estyy.

Aflibersepti salpaa VEGF-reseptorien aktivoitumisen ja estää endoteelisolujen lisääntymisen, jolloin kasvaimen hapen- ja ravinteidensaannista huolehtivien uudissuonien kasvu estyy.

Aflibersepti sitoutuu ihmisen VEGF-A:han (tasapainotilan dissosiaatiovakio, K_D , on 0,5 pM VEGF-A₁₆₅:n suhteen ja 0,36 pM VEGF-A₁₂₁:n suhteen), ihmisen PIGF-tekijään (K_D 39 pM PIGF-2:n suhteen) ja ihmisen VEGF-B:hen (K_D 1,92 pM) ja muodostaa stabiilin, inertin kompleksin, jolla ei ole havaittavaa biologista aktiivisuutta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Afliberseptin anto hiirille, joilla oli ksenotransplantoitu tai allotransplantoitu kasvain, esti eri syöpätyyppien kasvua.

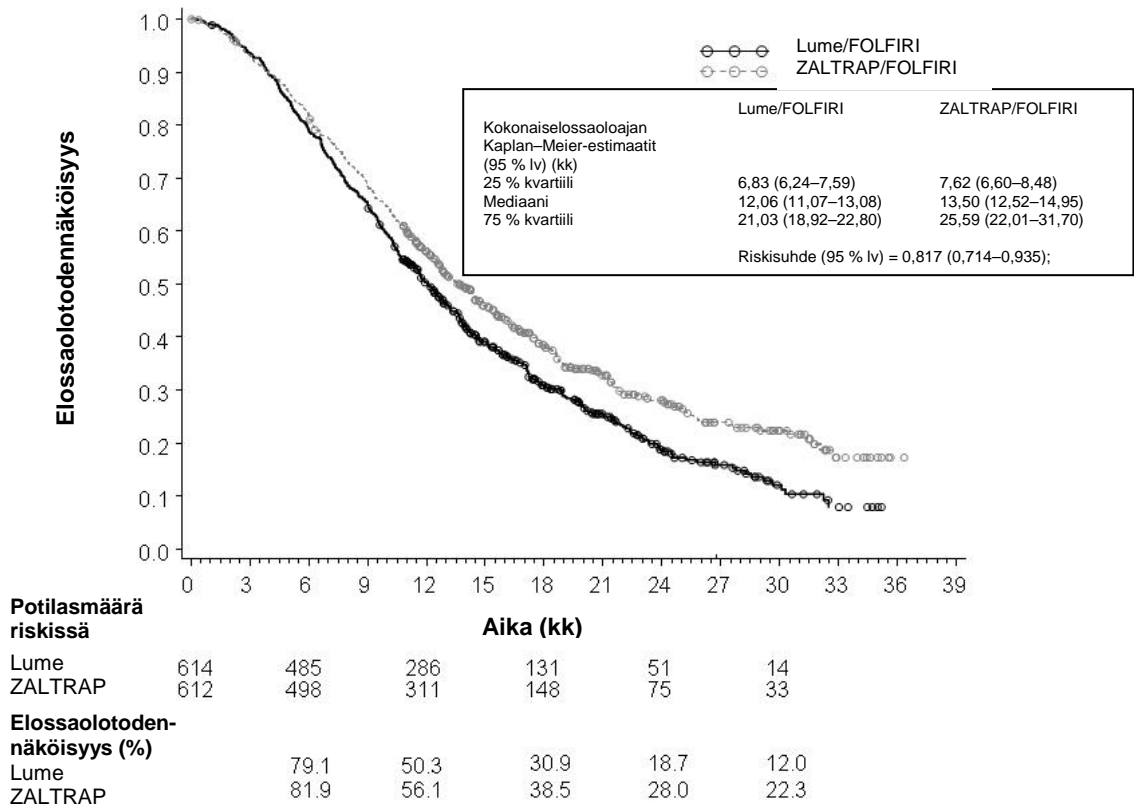
Kliininen teho ja turvallisuus

ZALTRAP-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli etäpesäkkeinen kolorektaalisyöpä ja jotka olivat aiemmin saaneet oksaliplatiinipohjaista hoitoa, johon oli mahdollisesti kuulunut myös bevasitsumabi. Yhteensä 1226 potilasta satunnaistettiin (suhteessa 1:1) saamaan joko ZALTRAP-valmistetta (N = 612; 4 mg/kg annos infuusiona laskimoon 1 tunnin kuluessa päivänä 1) tai lumelääkettä (N = 614) yhdessä 5-fluourasiilin ja irinotekaanin kanssa [FOLFIRI: irinotekaani, 180 mg/m² infuusiona laskimoon 90 minuutin kuluessa, ja foliinihappo (d- ja l-isomeerien raseeminen seos), 400 mg/m² infuusiona laskimoon 2 tunnin kuluessa; molemmat annettiin yhtä aikaa päivänä 1 Y-liittimen kautta, minkä jälkeen annettiin 400 mg/m² suuruinen 5-FU-bolus laskimoon ja 2400 mg/m² 5-FU-annos jatkuvana infuusiona laskimoon 46 tunnin kuluessa]. Hoitajaksot toistettiin molemmissa ryhmissä 2 viikon välein. Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmeni sietämätöntä toksisuutta. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Hoitovalinta stratifioitiin ECOG-toimintakykyluokan (0, 1 tai 2) ja aiemman bevasitsumabihoidon (kyllä/ei) mukaan.

Hoitoryhmät olivat hyvässä tasapainossa demografisten tietojen suhteen (ikä, rotu, ECOG-toimintakykyluokka ja aiempi bevasitsumabihoito). Tutkimukseen satunnaistettujen 1226 potilaan mediaanikä oli 61 v, ja heistä 58,6 % oli miehiä. 97,8 %:n ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0 tai 1, ja 2,2 %:n toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 2. Satunnaistetuista 1226 potilaasta 89,4 % lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 90,2 % ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista oli saanut aiempaa oksaliplatiinipohjaista yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa etäpesäkkeisen tai pitkälle edenneen syövän hoitoon. Noin 10 % potilaista (10,4 % lume-/FOLFIRI-ryhmän potilaista ja 9,8 % ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmän potilaista) oli saanut aiemmin oksaliplatiinipohjaista liitännäissolunsalpaajahoitoa, ja tauti oli edennyt joko liitännäissolunsalpaajahoidon aikana tai 6 kuukauden kuluessa sen päättymisestä. 373 potilasta (30,4 %) oli saanut oksaliplatiinipohjaisen hoidon yhteydessä bevasitsumabia.

ZALTRAP-/FOLFIRI-hoidon yleiset tehoa kuvaavat tulokset verrattuna lume-/FOLFIRI-hoittoon esitetään kuvassa 1 ja taulukossa 2.

Kuva 1 – Kokonaiselossaoloaika (kk) – hoitoryhmittäiset Kaplan–Meier-käyrät – hoitoaikomuspopulaatio (ITT)



Taulukko 2 – Tärkeimmät tehoa mittaavat päätetapahtumat^a – ITT-populaatio

	Lume/FOLFIRI (N = 614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 612)
Kokonaiselossaoloaika		
Kuolematapahtumia, n (%)	460 (74,9 %)	403 (65,8 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (95 % lv) (kk)	12,06 (11,07–13,08)	13,50 (12,52–14,95)
Stratifioitu riskisuhde (95 % lv)	0,817 (0,714–0,935)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	0,0032	
Etenemisvapaa elinaika^b		
Tapahtumia, n (%)	454 (73,9 %)	393 (64,2 %)
Etenemisvapaan elinajan mediaani (95 % lv) (kk)	4,67 (4,21–5,36)	6,90 (6,51–7,20)
Stratifioitu riskisuhde (95 % lv)	0,758 (0,661–0,869)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	0,00007	
Kokonaisvasteprosentti (täydelliset + osittaiset vasteet) (95 % lv) (%)^c		
	11,1 (8,5–13,8)	19,8 (16,4–23,2)
Stratifioitu Cochran–Mantel–Haenszel-testin p-arvo		0,0001

^a Stratifioitu ECOG-toimintakykyluokan (0, 1, tai 2) ja aiemman bevasitsumabihoidon (kyllä/ei) perusteella.

^b Etenemisvapaa elinaika (perustuu riippumattoman arviointitoimikunnan arvioon kasvaimesta): merkitsevyyssynnys 0,0001

^c Objekttiivinen kokonaisvasteprosentti riippumattoman arviointitoimikunnan mukaan

Kokonaiselossaoloaika ja etenemisvapaa elinaika arvioitiin eri stratifiointitekijöiden mukaan. ZALTRAP-/FOLFIRI-hoidon ilmoitettu hoitovaikutus kokonaiselossaoloaikaan oli aiemmin bevasitsumabia käyttäneillä potilailta numeroiden mukaan pienempi kuin potilailta, jotka eivät olleet aiemmin altistuneet bevasitsumabille. Merkkejä hoitovaikutuksen heterogeenisyydestä ei havaittu (interaktiotesti ei merkitsevä). Aiemman bevasitsumabialtistuksen mukaan jaoteltujen tulosten yhteenveto esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3 – kokonaiselossaoloaika ja etenemisvapaa elinaika aiemman bevasitsumabialtistuksen mukaan jaoteltuina^a – ITT-populaatio

	Lume/FOLFIRI (N = 614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 612)
Kokonaiselossaoloaika		
Aiempaa bevasitsumabihoitoa saaneet potilaat (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (95 % lv) (kk)	11,7 (9,96–13,77)	12,5 (10,78–15,47)
Riskisuhde (95 % lv)	0,862 (0,676–1,100)	
Potilaat, joilla ei aiempaa bevasitsumabihoitoa (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (95 % lv) (kk)	12,4 (11,17–13,54)	13,9 (12,72–15,64)
Riskisuhde (95 % lv)	0,788 (0,671–0,925)	
Etenemisvapaa elinaika		
Aiempaa bevasitsumabihoitoa saaneet potilaat (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
Etenemisvapaan elinajan mediaani (95 % lv) (kk)	3,9 (3,02–4,30)	6,7 (5,75–8,21)
Riskisuhde (95 % lv)	0,661 (0,512–0,852)	
Potilaat, joilla ei aiempaa bevasitsumabihoitoa (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
Etenemisvapaan elinajan mediaani (95 % lv) (kk)	5,4 (4,53–5,68)	6,9 (6,37–7,20)
Riskisuhde (95 % lv)	0,797 (0,679–0,936)	

^a IVRS-järjestelmän tietojen mukaan

Kokonaiselossaoloajan ja etenemisvapaan elinajan tiedot analysoitiin myös ECOG-toimintakykyluokan mukaan. ECOG-toimintakykyluokassa 0 kokonaiselossaoloajan riskisuhde (95 % lv) oli 0,77 (0,64–0,93); ECOG-toimintakykyluokassa 1 se oli 0,87 (0,71–1,06). ECOG-toimintakykyluokassa 0 etenemisvapaan elinajan riskisuhde (95 % lv) oli 0,76 (0,761–0,91); ECOG-toimintakykyluokassa 1 se oli 0,75 (0,61–0,92).

Jälkianalyysien tietojen yhteenveto esitetään taulukossa 4. Analyyseistä suljettiin pois potilaat, joiden tauti eteni liitännäishoidon aikana tai 6 kuukauden kuluessa siitä. Potilaat on jaoteltu sen mukaan, olivatko he saaneet aiemmin bevasitsumabihoitoa.

Taulukko 4 – Jälkianalyysit, joista vain liitännäishoitoa saaneet potilaat suljettiin pois^{a, b}

	Lume/FOLFIRI (N = 550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 552)
Aiempaa bevasitsumabihoitoa saaneet potilaat; vain liitännäishoitoa saaneet suljettiin pois (n (%))		
Kokonaiselossaoloajan mediaani (95 % lv) (kk)	11,7 (9,66–13,27)	13,8 (11,01–15,87)
Riskisuhde (95 % lv)	0,812 (0,634–1,042)	
Etenemisvapaan elinajan mediaani (95 % lv) (kk)	3,9 (3,02–4,30)	6,7 (5,72–8,21)
Riskisuhde (95 % lv)	0,645 (0,498–0,835)	
Potilaat, joilla ei aiempaa bevasitsumabihoitoa; vain liitännäishoitoa saaneet suljettiin pois (n (%))		
Kokonaiselossaoloajan mediaani (95 % lv) (kk)	12,4 (11,17–13,54)	13,7 (12,71–16,03)
Riskisuhde (95 % lv)	0,766 (0,645–0,908)	
Etenemisvapaan elinajan mediaani (95 % lv) (kk)	5,3 (4,50–5,55)	6,9 (6,24–7,20)
Riskisuhde (95 % lv)	0,777 (0,655–0,921)	

^a IVRS-järjestelmän tietojen mukaan

^b Kun ITT-populaatiosta suljettiin pois potilaat, joiden tauti eteni liitännäishoidon aikana tai 6 kuukauden kuluessa siitä, kokonaiselossaoloajan riskisuhde (95 % lv) oli 0,78 (0,68–0,90) [kokonaiselossaoloajan mediaani (95 % lv) lume-/FOLFIRI-ryhmässä 11,9 kk (10,88–13,01) ja ZALTRAP-/FOLFIRI-ryhmässä 13,8 kk (12,68–15,44)].

Kokonaiselossaoloajan ja etenemisvapaan elinajan muut alaryhmäanalyysit osoittivat, että ZALTRAP-/FOLFIRI-hoidolla saavutettiin parempi hoitovaikutus kuin lume-/FOLFIRI-hoidolla. Alaryhmien muodostusperusteet olivat ikä (< 65; ≥ 65), sukupuoli, etäpesäkkeiden sijainti vain maksassa, hypertensioanamneesi ja affisioituneiden elinten määrä.

Kokonaiselossaoloajan alaryhmäanalyysissä ZALTRAP-/FOLFIRI-hoitoa saaneilla < 65-vuotiailla ja ≥ 65-vuotiailla potilailla todetut hyödyt vastasivat johdonmukaisesti koko populaation tuloksia.

VELOUR-tutkimuksessa tehtiin eksploraatiiviset biomerkkiaineanalyysit, joihin kuului RAS-mutaatiostatuksen analysointi 482 potilaalla 1 226 potilaasta (n = 240 afliberseptiryhmässä; 242 lumeryhmässä). Potilailla, joiden kasvaimessa oli villin tyyppin RAS, kokonaiselossaoloajan (OS) riskisuhde (95 %:n luottamusväli) oli 0,7 (0,5–1,0). Kokonaiselossaoloajan mediaani oli 16,0 kuukautta afliberseptia saaneilla potilailla ja 11,7 kuukautta lumelääkettä saaneilla potilailla. Vastaavasti potilailla, joiden kasvaimessa oli RAS-mutaatioita, kokonaiselossaoloajan riskisuhde oli 0,9 (0,7–1,2) ja mediaani oli 12,6 kuukautta afliberseptia ja 11,2 kuukautta lumelääkettä saaneilla potilailla. Tämä data on eksploraatiivista ja tilastollinen vuorovaikutustesti oli ei-merkittävä (näytön puute hoidon vaikutuksen heterogeenisuudesta villin tyyppin RAS- ja RAS-mutaatioalaryhmien välillä).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta tutkia ZALTRAP-valmisteen käyttöä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa paksusuolen ja peräsuolen adenokarsinooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Seuraavat farmakokineettiset tiedot perustuvat laajalti populaatiofarmakokinetiikan analyysiin, johon otettiin tiedot 1507:stä erilaisia pitkälle edenneitä syöpätauteja sairastaneesta potilaasta.

Imeytyminen

Prekliinisissä kasvainmalleissa biologisesti aktiiviset afliberseptiannokset vastasivat annoksia, joilla verenkierron vapaan afliberseptin pitoisuudet ylittävät VEGF-tekijään sitoutuneen afliberseptin pitoisuudet. VEGF-tekijään sitoutuneen afliberseptin pitoisuudet verenkierrossa suurenevät afliberseptiannoksen myötä, kunnes valtaosa saatavilla olevasta VEGF-tekijästä on sitoutunut. Kun afliberseptiannosta suurennetaan edelleen, verenkierron vapaan afliberseptin pitoisuudet suurenevät annosriippuvaisesti, mutta VEGF-tekijään sitoutuneen afliberseptin pitoisuudet suurenevät enää vain vähän.

Potilaille annetaan 4 mg/kg ZALTRAP-annos laskimoon kahden viikon välein niin, että verenkierrossa on enemmän vapaata afliberseptia kuin VEGF-tekijään sitoutunutta afliberseptia.

Suositusannoksilla (4 mg/kg kahden viikon välein) vapaan afliberseptin pitoisuudet olivat lähes vakaan tilan luokkaa toiseen hoitojaksoon mennessä, eikä kumuloitumista tapahdu juurikaan (kumulaatiosuhde vakaassa tilassa 1,2 verrattuna ensimmäiseen antokertaan).

Jakautuminen

Vapaan afliberseptin jakautumistilavuus on vakaassa tilassa noin 8 l.

Biotransformaatio

Afliberseptillä ei ole tehty metaboliatutkimuksia, sillä kyseessä on proteiini. Aflibersepti hajoaa oletettavasti pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Vapaa aflibersepti eliminoituu lähinnä sitoutumalla endogeeniseen VEGF-tekijään ja muodostamalla sen kanssa stabiilin, inaktiivisen kompleksin. Kuten muutkin suuret proteiinit, sekä vapaa että sitoutunut aflibersepti eliminoituvat todennäköisesti hitaammin muiden biologisten mekanismien kuten proteolyyttisen katabolian kautta.

Yli 2 mg/kg annoksilla vapaan afliberseptin puhdistuma oli noin 1,0 l/vrk ja terminaalinen puoliintumisaika 6 vrk.

Suurimolekyyliset proteiinit eivät puhdistu munuaisteitse, joten munuaisteitse tapahtuva eliminaatio on todennäköisesti hyvin vähäistä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Lääkkeen jakautuminen riippuu kohdemolekyylistä, joten vapaan afliberseptin puhdistuma on nopeampi (ei-lineaarinen) alle 2 mg/kg annoksilla, mikä johtunee afliberseptin sitoutumisesta suuremmalla affiniteetilla endogeeniseen VEGF-tekijään. Annosvälillä 2–9 mg/kg havaittava lineaarinen puhdistuma johtuu todennäköisesti saturaantumattomista biologisista eliminaatiomekanismeista kuten proteiinikataboliasta.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

Ikä ei vaikuttanut vapaan afliberseptin farmakokinetiikkaan.

Rotu

Populaatioanalyysissä ei havaittu rotuun liittyvää vaikutusta.

Sukupuoli

Sukupuoli oli merkittävin vapaan afliberseptin puhdistuman ja tilavuuden potilaskohtaista vaihtelua selittävä kovariaatti. Miehillä vapaan afliberseptin puhdistuma oli 15,5 % suurempi ja jakautumistilavuus 20,6 % suurempi kuin naisilla. Nämä erot eivät vaikuta altistukseen, sillä annos perustuu painoon. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Paino

Paino vaikutti vapaan afliberseptin puhdistumaan ja jakautumistilavuuteen, ja afliberseptialtistus suureni 29 % potilailla, joiden paino oli ≥ 100 kg.

Maksan vajaatoiminta

ZALTRAP-hoidon käyttöä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole tutkittu muodollisissa tutkimuksissa. Populaatiofarmakokinetiikan analyysiin otettiin tiedot 1507:stä erilaisia pitkälle edenneitä syöpätauteja sairastaneesta potilaasta, jotka saivat ZALTRAP-hoitoa joko solunsalpaajahoidon kanssa tai ilman. ZALTRAP-hoitoa sai 63 potilasta, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,0 \times - 1,5 \times$ viitearvojen yläraja [ULN] ja ASAT mikä tahansa), ja 5 potilasta, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,5 \times - 3 \times$ ULN ja ASAT mikä tahansa). Afliberseptin puhdistuma ei muuttunut näillä lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 3 \times$ ULN ja ASAT mikä tahansa) ei ole tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

ZALTRAP-hoidon käyttöä munuaisten vajaatoimintapotilaille ei ole tutkittu muodollisissa tutkimuksissa. Populaatiofarmakokinetiikan analyysiin otettiin tiedot 1507:stä erilaisia pitkälle edenneitä syöpätauteja sairastaneesta potilaasta, jotka saivat ZALTRAP-hoitoa joko solunsalpaajahoidon kanssa tai ilman. Tähän populaatioon kuulu 549 potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min), 96 potilasta, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) ja 5 potilasta, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja vapaan afliberseptin puhdistumassa eikä systeemisessä altistuksessa (AUC), kun lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin koko tutkittuun populaatioon 4 mg/kg ZALTRAP-annoksia käytettäessä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneiden kohdalla johtopäätöksiä ei voida tehdä, sillä tietoja on hyvin vähän. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneita potilaita oli vähän, ja altistus oli heillä samaa luokkaa kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologia ja farmakologia eläimillä

Kun afliberseptiä annettiin yhden tai kahden viikon välein makakiapinoiden laskimoon enintään 6 kuukauden ajan, seurauksena oli luumuutoksia (kasvulevyn, tukirangan ja muun luuston muutoksia) sekä nenäontelon, munuaisten, munasarjojen ja lisämunuaisten muutoksia. Afliberseptin aiheuttamia muutoksia havaittiin jo pienimmillä tutkituilla annoksilla, joiden tuottama altistus plasmassa oli lähes samaa luokkaa kuin hoitoannoksia käyttävien potilaiden altistus. Useimmat afliberseptin aiheuttamat muutokset korjautuivat 5 kuukauden lääkkeettömän vaiheen jälkeen luusto- ja nenäontelomuutoksia lukuun ottamatta. Useimpien löydösten katsottiin liittyvän afliberseptin farmakologiseen vaikutukseen.

Afliberseptin anto hidasti haavojen paranemista kanilla. Koko ihon paksuutta koskeneissa - ja ihoviiltomalleissa afliberseptin anto heikensi fibroosivastetta, uudissuonimuodostusta, epidermisen hyperplasiaa/epiteelin uudiskasvua sekä vetolujuutta. Aflibersepti nosti normotensiivisten jyrksijöiden verenpainetta.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Afliberseptin karsinogeenisuutta ja mutageenisuutta ei ole arvioitu tutkimuksissa.

Hedelmällisyyden heikentyminen

Afliberseptillä ei ole tehty nimenomaan hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta arvioivia eläintutkimuksia.

Toistuvien annosten toksisuutta arvioineen tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että aflibersepti saattaa heikentää lisääntymistoimintoja ja hedelmällisyyttä. Sukukypsillä naarasmakakeilla todettiin munasarjatoiminnan ja munarakkuloiden kehityksen estymistä. Myös eläinten normaali kiimakierto häiriintyi. Sukukypsillä urosmakakeilla havaittiin siittiöiden liikkuvuuden heikkenemistä ja siittiöiden morfologisten poikkeavuuksien ilmaantuvuuden suurenemista. Näitä vaikutuksia aiheuttava altistus ei eronnut potilaiden altistuksesta. Vaikutukset korjautuivat täysin 8–18 viikon kuluttua viimeisestä injektioista.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Afliberseptin on todettu olevan alkiotoksinen ja teratogeeninen, kun sitä annettiin tiineiden kaniin laskimoon 3 päivän välein organogeneesin aikana (tiineyspäivät 6–18) annoksilla, jotka olivat noin 1–15-kertaisia suhteessa ihmisen annokseen (4 mg/kg kahden viikon välein). Havaittuja vaikutuksia olivat emon painon lasku, sikiöiden resorptioiden määrän suureneminen sekä ulkoisten ja sisäelimiin ja luustoon kohdistuvien epämuodostumien ilmaantuvuuden suureneminen sikiöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi
Natriumkloridi
Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Polysorbaatti 20
Dinatriumfosfaatti, heptahydraatti
Mononatriumfosfaatti, monohydraatti
Natriumhydroksidi ja/tai kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä liuottimien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Laimennettuna infuusiopussissa

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C lämpötilassa ja 8 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta infuusioneste on käytettävä välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Ne ovat normaalisti kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C lämpötilassa, ellei laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

- 4 ml konsentraattia 5 ml injektiopullossa, joka on valmistettu kirkkaasta (tyypin I) borosilikaattilasista ja sinetöity siivekkeellisellä tulpalla, jossa on repäisykorkki ja jonka sisällä on päällystetty sinettilevy. Pakkauskoko: 1 tai 3 injektiopulloa.
- 8 ml konsentraattia 10 ml injektiopullossa, joka on valmistettu kirkkaasta (tyypin I) borosilikaattilasista ja sinetöity siivekkeellisellä tulpalla, jossa on repäisykorkki ja jonka sisällä on päällystetty sinettilevy. Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

ZALTRAP on steriili, säilöntäaineeton ja pyrogeeniton konsentraatti, joten infuusionesteen (liuos) valmistelusta huolehtii terveydenhuoltohenkilöstö turvallisuusohjeita noudattaen ja aseptista tekniikkaa käyttäen.

ZALTRAP-valmisteen käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta, ja eristyslaitteiden, henkilösuojainten (esim. hansikkaat) ja valmisteluohjeiden käyttöön on kiinnitettävä huomiota.

Infuusionesteen valmistelu

- ZALTRAP-injektiopullo tarkastetaan silmämääräisesti ennen käyttöä. Konsentraattiliuoksen on oltava kirkasta, eikä siinä saa olla hiukkasia.
- Vedä potilaan tarvitseman annoksen mukainen tilavuus ZALTRAP-konsentraattia injektiopullostani. Infuusionesteen valmisteluun saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo.
- Laimenna konsentraatti haluttuun antotilavuuteen NaCl-liuoksella 9 mg/ml (0,9 %) tai 5 % glukoosi-infuusionesteellä. Lopullisen ZALTRAP-infuusionesteen afliberseptipitoisuuden on oltava 0,6–8 mg/ml.
- Käytä DEHP-ftalaattia sisältävästä PVC-muovista tai polyolefiinista valmistettuja infuusiopusseja.
- Laimennettu liuos tarkastetaan silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos siinä on värimuutoksia tai hiukkasia, käyttövalmis liuos on hävitettävä.

- ZALTRAP-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Injektiopullon tulppaa ei saa läpäistä uudelleen ensimmäisen läpäisykerran jälkeen. Käyttämätön konsentraatti tulee hävittää.

Infuusioliuoksen antaminen

Laimennettu ZALTRAP-liuos annetaan infuusiolaitteistolla, jossa on 0,2 mikronin polyeteeri-sulfonisuodatin.

Infuusiolaitteiston on oltava jotakin seuraavista materiaaleista:

- polyvinyylikloridi (PVC), joka sisältää bis(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP)
- DEHP-vapaa PVC-muovi, joka sisältää trioktyylitrimellitaattia (TOTM)
- polypropeeni
- polyeteenipinnoitettu PVC
- polyuretaani

Polyvinyyliideenifluoridista (PVDF) tai nailonista tehtyjä suodattimia ei saa käyttää.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Pariisi
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. helmikuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN
VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZALTRAP 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
aflibersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 4 ml injektiopullo sisältää 100 mg afliberseptia (25 mg/ml).
Yksi 8 ml injektiopullo sisältää 200 mg afliberseptia (25 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös sakkaroosia, natriumkloridia, natriumsitraattidihydraattia, sitruunahappomonohydraattia, polysorbaatti 20:ä, dinatriumfosfaattiheptahydraattia, mononatriumfosfaattimonohydraattia, natriumhydroksidia ja/tai kloorivetyhappoa ja injektioneiteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

100 mg/4 ml
1 injektiopullo
3 injektiopulloa

200 mg/8 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerta-annosinjektiopullo

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain laskimoon. Käytetään vain laimennettuna.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Laimennetun valmisteen kesto aika: ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ZALTRAP 25 mg/ml steriili konsentraatti
aflibersepti
Vain laskimoon.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ZALTRAP 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten aflibersepti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin tai terveydenhuoltohenkilöstö saattaa tarvita sitä tulevaisuudessa.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ZALTRAP on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat ZALTRAP-valmistetta
3. Miten ZALTRAP annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ZALTRAP-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ZALTRAP on ja mihin sitä käytetään

Mitä ZALTRAP on ja miten se vaikuttaa

ZALTRAP-lääkkeen vaikuttava aine on aflibersepti. Se on valkuaisaine, joka estää uusien verisuonten kasvua kasvaimessa. Kasvain tarvitsee veren kuljettamia ravinteita ja happea kasvaakseen. Estämällä verisuonten kasvua ZALTRAP auttaa estämään tai hidastamaan kasvaimen kasvua.

Mihin ZALTRAP-valmistetta käytetään

ZALTRAP on lääke, jota käytetään pitkälle edenneen paksu- tai peräsuolisyövän (paksusuolen osia) hoitoon aikuisilla. Se annetaan yhdessä muiden syöpälääkkeiden eli 5-fluorourasiilin, foliinihapon ja irinotekaanin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat ZALTRAP-valmistetta

Älä käytä ZALTRAP-valmistetta

- jos olet allerginen afliberseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- silmään, koska se voi vaurioittaa sitä vaikeasti.

Lue myös muiden hoitoosi kuuluvien syöpälääkkeiden pakkausselosteet ja tarkista, sopivatko nämä lääkkeet sinulle. Jos olet epävarma, kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, estääkö jokin seikka näiden lääkkeiden käytön.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen ZALTRAP-hoitoa ja ZALTRAP-hoidon aikana

- jos sinulla on verenvuoto-ongelmia tai huomaat verenvuotoa hoidon jälkeen (ks. kohta 4) tai tunnet voimakasta uupumusta, heikotusta tai huimausta tai ulosteiden väri muuttuu. Jos verenvuoto on vaikeaa, lääkäri lopettaa ZALTRAP-hoidon, koska ZALTRAP voi lisätä verenvuotoriskiä.

- jos sinulla on ongelmia suun tai hampaiden kanssa, kuten huono hampaiden terveys, iensairaus tai suunniteltu hampaan poisto, ja erityisesti, jos sinua on aiemmin hoidettu bisfosfonaatilla (käytetään luiden hoitoon tai niiden ongelmien ennaltaehkäisyyn). Osteonekroosi-nimistä haittavaikutusta (leukaluiden vaurio) on ilmoitettu ZALTRAP-hoitoa saaneilla syöpäpotilailla. Sinua voidaan neuvota tarkistuttamaan hampaasi ennen kuin aloitat ZALTRAP-hoidon. Sinun on huolehdittava hyvästä hammashygieniasta (mukaan lukien säännöllinen hampaiden harjaus) ja käytävä säännöllisissä hammastarkastuksissa ZALTRAP-hoidon aikana. Jos käytät tekohampaita, huolehdi siitä, että ne istuvat hyvin. Jos olet lisäksi aiemmin saanut tai saat parasta aikaa laskimonsisäistä bisfosfonaattia, hammashoitoja ja hammaskirurgisia toimenpiteitä (kuten hampaan poisto) on vältettävä. Kerro lääkärille hammashoidostasi ja kerro hammaslääkärille, että saat ZALTRAP-hoitoa. Ota välittömästi yhteys lääkäriin ja hammaslääkärin, jos sinulle tulee ZALTRAP-hoidon aikana tai sen jälkeen suun tai hampaiden ongelmia, kuten hampaiden löystymistä, kipua tai turvotusta, tai parantumattomia haavoja tai eritteitä, sillä nämä voivat olla leuan osteonekroosin merkkejä.
- jos sinulla on suolistotulehdus, kuten suolen seinämän paikallinen tulehdus (divertikuliitti eli suolen umpipussitulehdus), mahahaava tai paksusuolitulehdus. Tällöin ZALTRAP voi näet suurentaa suolen seinämän puhkeamisriskiä. Jos näin tapahtuu, lääkäri lopettaa ZALTRAP-hoidon.
- jos sinulla on fisteleitä eli poikkeavia käytäviä tai onteloita sisäelinten, ihon tai muiden kudosten välillä. Jos näitä kehittyy hoidon aikana, lääkäri lopettaa ZALTRAP-hoidon.
- jos verenpaineesi on korkea. Zaltrap voi nostaa verenpainetta (ks. kohta 4) ja lääkärin on seurattava verenpainettasi ja ehkä muutettava verenpainelääkitystäsi tai ZALTRAP-annostasi. Siksi on myös tärkeää kertoa lääkärille, apteekkikenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle mahdollisista muista sydänvaivoista, sillä korkea verenpaine voi pahentaa niitä.
- jos sinulla on hengenahdistusta rasiuksessa tai makuuasennossa, epänormaalin voimakasta väsymystä tai jalkojen turvotusta, sillä nämä voivat olla sydämen vajaatoiminnan oireita.
- jos sinulla on veritulpan merkkejä (ks. kohta 4). Veritulpan merkit voivat vaihdella tulpan sijainnista riippuen (esim. keuhkot, jalka, sydän tai aivot), mutta niitä voivat olla esim. rinta-kipu, yskä, hengenahdistus tai hengitysvaikeudet. Muita mahdollisia merkkejä ovat toisen tai molempien jalkojen turvotus, kipu tai aristus, jalan värimuutos tai ihon kuumotus tai verisuonien tuleminen näkyviin. Myös äkillistä kasvojen, käsivarsien tai jalkojen tunnottomuutta tai heikotusta voi ilmetä. Muita merkkejä ovat sekavuus, näkö-, kävely-, koordinaatio- tai tasapainovaikeudet, ääntämisen vaikeudet tai puheen puuroutuminen. Jos sinulla on tällaisia oireita, ota heti yhteys lääkäriin, sillä lääkärin on ehkä hoidettava oireitasi ja lopetettava ZALTRAP-hoito.
- jos sinulla on munuaisvaivoja (valkuaista virtsassa), sillä lääkärin on seurattava munuaistoimintaa ja ehkä muutettava ZALTRAP-annosta.
- jos valkosoluarvosi ovat liian pienet. ZALTRAP voi vähentää veresi valkosolujen määrää ja lääkärin on seurattava valkosoluarvojasi ja ehkä annettava muita lääkkeitä niiden suurentamiseksi. Jos valkosoluarvosi ovat pienet, lääkäri päättää ehkä siirtää hoidon myöhemmäksi.
- jos sinulla on vaikeaa tai pitkäkestoista ripulia, pahoinvointia tai oksentelua, sillä ne voivat aiheuttaa vaikeaa nestehukkaa. Lääkärin on ehkä määrättävä muita lääkkeitä ja/tai järjestettävä laskimoon annettavaa nestehoitoa.

- jos sinulla on ollut allergioita – ZALTRAP-hoidon aikana voi ilmaantua vakavia allergisia reaktioita (ks. kohta 4). Lääkärin on ehkä hoidettava allerginen reaktio tai lopetettava ZALTRAP-hoito.
- jos sinulle on tehty hampaanpoisto tai mikä tahansa muu kirurginen toimenpide edeltävien 4 viikon aikana tai sinulle suunnitellaan leikkausta, hammastoimenpidettä tai muuta toimenpidettä tai leikkaushaava ei ole parantunut. Lääkäri keskeyttää hoidon leikkausta edeltäväksi ja sen jälkeiseksi ajaksi.
- jos sinulla on kouristuskohtauksia. Jos koet muutoksia näkökyvyssäsi tai sekavuutta, lääkäri saattaa lopettaa ZALTRAP-hoidon.
- jos olet yli 65-vuotias ja sinulla on ripulia, huimausta, heikotusta, painonlaskua tai vaikeaa nestehukkaa. Lääkärin on seurattava vointiasi huolellisesti.
- jos päivittäinen toimintakykysi on huonontunut tai huononee hoidon aikana. Lääkärin on seurattava vointiasi huolellisesti.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma asiasta), kerro asiasta lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin saat ZALTRAP-valmistetta sekä ZALTRAP-hoidon aikana.

Hoidon aikana lääkäri tekee tutkimuksia seuratakseen elimistön toimintaa ja lääkkeen tehoa. Näitä tutkimuksia voivat olla veri- ja virtsakokeet, röntgenkuvat tai muut kuvantamistutkimukset ja/tai muut kokeet.

ZALTRAP annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon pitkälle edenneen paksusuoli- tai peräsuolisyövän hoitamiseksi. ZALTRAP-valmistetta ei saa pistää silmään, koska se voi vaurioittaa sitä vaikeasti.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä ZALTRAP-hoidon turvallisuutta ja hyötyjä ei ole osoitettu lapsille eikä nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja ZALTRAP

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkärin määräystä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

ZALTRAP-hoitoa ei saa käyttää raskauden aikana, ellette sinä ja lääkärisi yhdessä päätä, että hoidon edut sinulle ylittävät sinuun tai sikiöön mahdollisesti kohdistuvat riskit.

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, hoidon aikana on käytettävä luotettavaa ehkäisyä (tarkemmat tiedot ehkäisystä miehillä ja naisilla, ks. ”Ehkäisy” jäljempänä). Lääke voi aiheuttaa vahinkoa sikiölle, sillä se saattaa estää uusien verisuonten muodostusta.

Keskustele lääkärin kanssa ennen lääkkeen käyttöä, jos imetät, sillä ei tiedetä, erittyykö lääke rintamaitoon.

ZALTRAP voi vaikuttaa miesten ja naisten hedelmällisyyteen. Kysy neuvoa lääkäriltä, jos toivot tulevasi raskaaksi tai siittäväsi lapsen.

Ehkäisy

Miesten ja naisten, jotka voivat siittää lapsen, tai tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä

- ZALTRAP-hoidon aikana ja
- vähintään 6 kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Näköön, keskittymiskykyyn tai reaktiokykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia voi ilmetä. Jos näin käy, älä aja äläkä käytä työkaluja äläkä koneita.

3. Miten ZALTRAP annetaan

ZALTRAP-hoidon antaa lääkäri tai hoitaja, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden annosta. Se annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon. ZALTRAP-valmistetta ei saa pistää silmään, koska se voi vaurioittaa sitä vaikeasti.

Lääke on laimennettava ennen antoa. Tämän selosteen mukana on lääkäreille, sairaanhoitajille ja apteekkihenkilökunnalle suunnattua käytännön tietoa ZALTRAP-valmisteen käsittelystä ja annosta.

Hoidon annos ja antotiheys

- Tiputus (infuusio) kestää noin 1 tunnin.
- Infuusioiden annetaan yleensä 2 viikon välein.
- Suositusannos on 4 mg painokiloa kohti. Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen.
- Lääkäri päättää, miten usein lääke annetaan ja tuleeko annosta muuttaa.

ZALTRAP annetaan muiden syöpälääkkeiden eli 5-fluorourasiilin, foliinihapon ja irinotekaanin kanssa. Lääkäri päättää näiden lääkkeiden asianmukaiset annokset.

Hoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä on lääkärin mielestä hyötyä sinulle ja sen haittavaikutukset ovat siedettäviä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia havaittiin, kun ZALTRAP-hoitoa annettiin yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa.

Vakavat haittavaikutukset

Ota heti yhteys lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä kiireellinen lääkärinhoito voi olla tarpeen:

- **Verenvuoto: Hyvin yleinen** (yli 1 potilaalla 10:stä) – mm. nenäverenvuoto, mutta mahdollisesti myös vaikea verenvuoto suolistossa ja muualla elimistössä, jolloin vuoto voi johtaa kuolemaan. Merkkejä voivat olla voimakas väsymys, heikotus ja/tai huimaus sekä ulosteiden värin muuttuminen.
- **Suun, hampaiden ja/tai leuan kipu, turvotus tai parantumaton suun tai leuan haava, erite, tunnottomuus tai painon tunne leuassa tai hampaan löystyminen: Melko harvinainen** (enintään 1 potilaalla 100:sta) – nämä oireet voivat olla merkkejä leukaluiden vauriosta (osteonekroosi). Kerro lääkärille ja hammaslääkärille välittömästi, jos saat näitä oireita ZALTRAP-hoidon aikana tai sen jälkeen.
- **Suolen puhkeamat** (ruoansulatuskanavan perforaatiot): **Melko harvinainen** (enintään 1 potilaalla 100:sta) – mahalaukun, ruokatorven tai suolen seinämän puhkeaminen. Tämä saattaa johtaa kuolemaan. Merkkejä voivat olla mahakipu, oksentelu, kuume ja vilunväristykset.

- **Käytävät tai ontelot sisäelinten, ihon tai muiden kudosten välillä (fistelit): Yleinen** (enintään 1 potilaalla 10:stä) – poikkeavia käytäviä tai onteloita voi muodostua esim. suolen ja ihon välille. Joskus, paikasta riippuen, fistelikohdasta voi tulla poikkeavaa eritettä. Ota yhteys lääkäriin, jos olet epävarma.
- **Korkea verenpaine: Hyvin yleinen** (yli 1 potilaalla 10:stä) – saattaa alkaa tai vaikeutua. Hallitsemattoman korkea verenpaine voi johtaa aivohalvaukseen tai sydän- ja munuais-vaivoihin. Lääkäri seuraa verenpainettasi hoidon aikana.
- **Sydämen vajaatoiminta: Melko harvinainen** (enintään 1 potilaalla 100:sta) – Merkkejä voivat olla hengenahdistus makuuasennossa tai rasituksessa, epänormaalin voimakas väsymys tai jalkojen turvotus.
- **Valtimoveritulppa** (valtimotukos): **Yleinen** (enintään 1 potilaalla 10:stä) – voi johtaa aivohalvaukseen tai sydänkohtaukseen. Merkkejä voivat olla rintakipu tai puristava tunne rinnassa, äkillinen tunnottomuus tai heikkous kasvoissa, käsivarsissa tai jaloissa. Muita merkkejä ovat sekavuus, näkö-, kävely-, koordinaatio- tai tasapainovaikeudet, ääntämistä vaikeudet tai puheen puuroutuminen.
- **Laskimoveritulppa** (laskimotukos): **Yleinen** (enintään 1 potilaalla 10:stä) – esim. veritulppa keuhkoissa tai jalassa. Merkkejä voivat olla rintakipu, yskä, hengenahdistus, hengitysvaikeus tai veriyskökset. Muita merkkejä ovat toisen tai molempien jalkojen turvotus, kipu tai aristus seisossa tai kävellessä, jalan ihon kuumotus, punoitus tai värimuutos tai verisuonien tuleminen näkyviin.
- **Valkuaista virtsassa** (proteinuria, proteiinivirtsaisuus): **Hyvin yleinen** (yli 1 potilaalla 10:stä) – havaitaan hyvin yleisesti kokeissa. Voi aiheuttaa jalkojen tai koko kehon turvotusta ja liittyä munuaistautiin.
- **Pienet veren valkosoluarvot** (neutropenia): **Hyvin yleinen** (yli 1 potilaalla 10:stä) – voi aiheuttaa vakavia infektioita. Lääkäri tekee hoidon aikana säännöllisesti verikokeita tarkistaakseen valkosoluarvot. Jos valkosoluarvot ovat liian pienet, hän saattaa myös määrätä granulosityttikasvutekijälääkettä komplikaatioiden ehkäisemiseksi. Infektion merkkejä voivat olla kuume, vilunväristykset, yskä, kirvely virtsatessa tai lihassärky. Mittaa ruumiinlämpösi usein hoidon aikana.
- **Ripuli ja nestehukka:** ripuli on **hyvin yleistä** (yli 1 potilaalla 10:stä) ja nestehukka **yleistä** (enintään 1 potilaalla 10:stä) – vaikea ripuli ja oksentelu voivat johtaa liialliseen nestehukkaan ja suolojen (elektrolyyttien) hukkaan. Merkinä voi olla huimaus etenkin istumasta seisomaan noustessa. Sairaalahoito voi olla tarpeen. Lääkäri saattaa määrätä lääkkeitä ripulin tai oksentelun ehkäisyyn tai hoitoon.
- **Allergiset reaktiot: Yleinen** (enintään 1 potilaalla 10:stä) – saattaa kehittyä muutamassa minuutissa infuusion jälkeen. Allergisen reaktion merkkejä voivat olla ihottuma tai kutina, ihon punoitus, huimaus tai pyörrytys, hengenahdistus, puristava tunne rintakehän tai nielun alueella tai kasvojen turvotus. Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on mitä tahansa näistä oireista ZALTRAP-infuusion aikana tai pian sen jälkeen.
- **Hitaasti parantuvat tai parantumattomat haavat: Melko harvinainen** (enintään 1 potilaalla 100:sta) – haava parantuu huonosti tai ei pysy kiinni tai parantunut haava aukeaa uudelleen. Lääkäri lopettaa lääkkeen käytön viimeistään 4 viikkoa ennen suunniteltua leikkausta ja aloittaa sen uudelleen vasta kun haava on parantunut täysin.
- **Hermostoon kohdistuva haittavaikutus** (ns. posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-oireyhtymä, PRES): **Melko harvinainen** (enintään 1 potilaalla 100:sta) – merkkejä voivat olla

päänsärky, näkömuutokset, sekavuus ja kouristuskohtaukset, mahdollisesti myös korkea verenpaine.

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin näistä haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (yli 1 potilaalla 10:stä)

- veren valkosolumäärän väheneminen (leukopenia)
- veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden väheneminen (trombosytopenia)
- ruokahalun heikkeneminen
- päänsärky
- nenäverenvuoto
- äänen muuttuminen esim. äänen käheytyminen
- hengitysvaikeudet
- kivuliaat suun haavaumat
- vatsakipu
- käsien ja jalkaterien turvotus ja tunnottomuus syöpälääkityksen yhteydessä (ns. palmoplantaarinen erytrodysesiesiaoireyhtymä)
- väsymys tai heikotus
- laihtuminen
- munuaisvaivat, joihin liittyy kreatiniiniarvojen suurenemista (munuaistoiminnan markkeri)
- maksavaivat, joihin liittyy maksaentsyymiarvojen suurenemista

Yleiset (enintään 1 potilaalla 10:stä)

- virtsatieinfektio
- nenän ja nielun yläosan limakalvon tulehdus
- suu- tai nielukipu
- nuha
- peräpukamat, verenvuoto peräaukosta tai peräaukon kipu
- suun limakalvon tulehdus
- hammassärky
- ihon värimuutokset.

Melko harvinaiset (enintään 1 potilaalla 100:sta)

- virtsan valkuaispitoisuuden suureneminen, veren kolesterolipitoisuuden suureneminen ja nesteen kertymisestä johtuva turvotus (ns. nefroottinen oireyhtymä)
- veritulppa pienissä verisuonissa (ns. tromboottinen mikroangiopatia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkaus-selosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ZALTRAP-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun, käyttövalmiin ZALTRAP-valmisteen säilytyksestä ja kestoajasta kerrotaan tämän selosteen lopussa olevassa kohdassa ”Käytännön tietoa terveydenhuoltohenkilöstölle ZALTRAP 25 mg/ml infuusiokonsentraatin (liuosta varten) valmistelusta ja käsittelystä”.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat injektiopullossa tai infuusiopussissa olevassa lääkkeessä hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ZALTRAP sisältää

- Vaikuttava aine on aflibersepti. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 25 mg afliberseptia. Yksi 4 ml injektiopullo konsentraattia sisältää 100 mg afliberseptia. Yksi 8 ml injektiopullo konsentraattia sisältää 200 mg afliberseptia.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumkloridi, natriumsitraattidihydraatti, sitruunahappo-monohydraatti, polysorbaatti 20, dinatriumfosfaattiheptahydraatti, mononatriumfosfaatti-monohydraatti, natriumhydroksidi ja/tai kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

ZALTRAP on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti). Konsentraatti on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

- 4 ml konsentraattia 5 ml injektiopullossa, joka on valmistettu kirkkaasta (tyypin I) borosilikaattilasista ja sinetöity siivekkeellisellä tulpalla, jossa on repäisykorkki ja sisällä päällystetty sinettilevy. Pakkauskoko: 1 tai 3 injektiopulloa.
- 8 ml konsentraattia 10 ml injektiopullossa, joka on valmistettu kirkkaasta (tyypin I) borosilikaattilasista ja sinetöity siivekkeellisellä tulpalla, jossa on repäisykorkki ja sisällä päällystetty sinettilevy. Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
Ranska

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

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.p.A.
Tel: + 39 059 349 811811

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sanofi-Aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Sverige

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

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

**KÄYTÄNNÖN TIETOA TERVEYDENHUOLTOHENKILÖSTÖLLE
ZALTRAP 25 mg/ml INFUUSIOKONSENTRAATIN (LIUOSTA VARTEN)
VALMISTELUSTA JA KÄSITTELYSTÄ**

Nämä lääkkeen käyttäjälle tarkoitetut tiedot täydentävät kohtia 3 ja 5.
On tärkeää lukea ohjeet kokonaan ennen infuusionesteen valmistelua.

ZALTRAP on steriili, säilöntäaineeton ja pyrogeeniton konsentraatti, joten infuusionesteen (liuos) valmistelusta huolehtii terveydenhuoltohenkilöstö turvallisuusohjeita noudattaen ja aseptista tekniikkaa käyttäen.

ZALTRAP-valmisteen käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta, ja eristyslaitteiden, henkilösuojainten (esim. hansikkaat) ja valmisteluohjeiden käyttöön on kiinnitettävä huomiota.

Infuusionesteen valmistelu

- ZALTRAP-injektiopullo tarkastetaan silmämääräisesti ennen käyttöä. Konsentraattiliuoksen on oltava kirkasta, eikä siinä saa olla hiukkasia.
- Vedä potilaan tarvitseman annoksen mukainen tilavuus ZALTRAP-konsentraattia injektiopullosta. Infuusionesteen valmisteluun saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo.
- Laimenna konsentraatti haluttuun antotilavuuteen NaCl-liuoksella 9 mg/ml (0,9 %) tai 5 % glukoosi-infuusionesteellä. Lopullisen ZALTRAP-infuusionesteen afliberseptipitoisuuden on oltava 0,6–8 mg/ml.
- Käytä DEHP-ftalaattia sisältävästä PVC-muovista tai polyolefiinista valmistettuja infuusiopusseja.
- Laimennettu liuos tarkastetaan silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos siinä on värimuutoksia tai hiukkasia, käyttövalmis liuos on hävitettävä.
- ZALTRAP-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Injektiopullon tulppaa ei saa läpäistä uudelleen ensimmäisen läpäisykerran jälkeen. Käyttämätön konsentraatti tulee hävittää.

Laimennetun lääkevalmisteen kesto aika infuusiopussissa

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C lämpötilassa ja 8 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta infuusioneste on käytettävä välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Ne ovat normaalisti kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C lämpötilassa, ellei laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

Antotapa

ZALTRAP-valmisteen saa antaa vain infuusiona laskimoon 1 tunnin aikana. ZALTRAP-konsentraatti on hyperosmolaalista (1000 mOsmol/kg), joten laimentamatonta ZALTRAP-konsentraattia ei saa antaa nopeana laskimoinjektiona eikä boluksena laskimoon. ZALTRAP-valmistetta ei saa antaa injektiona silmän lasiaiseen (ks. pakkausselosteen kohta 2).

Kukin infuusiokonsentraattia sisältävä injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa (yhtä annosta) varten.

Laimennettu ZALTRAP-liuos annetaan infuusiolaitteistolla, jossa on 0,2 mikronin polyeetteri-sulfonisuodatin.

Infuusiolaitteiston on oltava jotakin seuraavista materiaaleista:

- polyvinyylikloridi (PVC), joka sisältää bis(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP)
- DEHP-vapaa PVC-muovi, joka sisältää trioktyylitrimellitaattia (TOTM)
- polypropeeni
- polyeteenipinnoitettu PVC
- polyuretaani

Polyvinylideenifluoridista (PVDF) tai nailonista tehtyjä suodattimia ei saa käyttää.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.