

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

ZALTRAP 25 mg/ml innrennsliþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml innrennsliþykkni, lausnar inniheldur 25 mg af aflibercepti\*.

Eitt 4 ml hettuglas með innrennsliþykkni inniheldur 100 mg af aflibercepti.

Eitt 8 ml hettuglas með innrennsliþykkni inniheldur 200 mg af aflibercepti.

\* Aflibercept er framleitt í spendýratjáníngakerfi með eggjastokkum úr kínverskum hömstrum (Chinese hamster ovary (CHO) K-1 mammalian expression system) með raðbrigða DNA erfðatækni.

### Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert 4 ml hettuglas inniheldur 0,484 mmól af natríum, sem er 11,118 mg af natríum, og 8 ml hettuglas inniheldur 0,967 mmól af natríum, sem er 22,236 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennsliþykkni, lausn (sæft þykkni).

Innrennsliþykknið er tær, nærri litlaus til fölgul lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

ZALTRAP, í samsettri meðferð með írínótekani/5-flúoróúracíli/fólínsýru (FOLFIRI) krabbameinslyfjameðferð, er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með krabbamein í ristli og endaparmi (colorectal) með meinvörpum, sem er ónæmt fyrir eða hefur versnað eftir oxalíplatín meðferð.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

ZALTRAP á að gefa undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af notkun æxlishefjandi lyfja.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af ZALTRAP, gefinn sem innrennsli á 1 klst., er 4 mg/kg líkamspýngdar, síðan í kjölfarið FOLFIRI meðferð. Þetta telst ein meðferðarlota.

FOLFIRI meðferðaráætlunin, sem á að fylgja, samanstendur af írínótekan 180 mg/m<sup>2</sup> með innrennsli í bláæð á 90 mínútum og fólínsýru (dl óljósvirk) 400 mg/m<sup>2</sup> innrennsli á 2 klst. samtímis á 1. degi með Y-línu, eftir það 5-flúoróúracíl (5-FU) 400 mg/m<sup>2</sup> hleðsluskammtur (bolus) í bláæð, í kjölfarið 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> samfelld innrennsli í bláæð á 46 klst.

Endurtaka á meðferðarlotuna á tveggja vikna fresti.

ZALTRAP meðferð á að halda áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturvekanir koma fram.

### Skammtabreytingar

Hætta skal ZALTRAP meðferð ef eftirfarandi kemur fram (sjá kafla 4.4):

- Alvarleg blæðing
- Rof í meltingarvegi
- Fistilmyndun
- Háþrýstingur sem ekki næst fullnægjandi stjórn á með blóðþrýstingslækkandi meðferð eða háþrýstingskreppa eða heilakvilli vegna háþrýstings
- Hjartabilun og minnkað útfallsbrot
- Slagæðasegarek
- Fjórða stigs bláæðasegarek (þ.m.t. segarek í lungum)
- Nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome) eða blóðstorku-smáæðakvilli (thrombotic microangiopathy (TMA))
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. berkjukrampar, andþyngsli, ofnæmisbjúgur og bráðaofnæmi) (sjá kafla 4.3 og 4.4)
- Truflun á sárgræðslu, sem krefst læknisfræðilegra aðgerða
- Afturkræfur aftari heilakvilli (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)) (einnig þekkt sem afturkræft baklægt hvítheilameinsheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)))

Stöðva skal ZALTRAP meðferð tímabundið, að minnsta kosti 4 vikum fyrir valkvæða skurðaðgerð (sjá kafla 4.4)

<b>ZALTRAP/FOLFIRI, frestun á meðferð eða skammtabreyting</b>	
Hvítfrumnafæð eða blóðflagnafæð (sjá kafla 4.4 og 4.8)	Fresta skal gjöf ZALTRAP/FOLFIRI þar til hvítfrumnafjöldi verður $\geq 1,5 \times 10^9/l$ eða blóðflagnafjöldi verður $\geq 75 \times 10^9/l$ .
Daufkyrningafæð með hita eða sýklasótt vegna daufkyrningafæðar	Minnka skal skammt írinótekans um 15-20% í síðari meðferðarlotum.  Ef þetta endurtekur sig skal jafnframt minnka 5-FU hleðslu- og innrennslisskammt um 20% í síðari meðferðarlotum.  Ef þetta endurtekur sig eftir minnkun írinótekan og 5-FU skammts má íhuga að minnka skammt ZALTRAP niður í 2 mg/kg.  Íhuga má notkun kyrningavaxtarþáttar (granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)).
Væg til miðlungsmikil ofnæmisviðbrögð við ZALTRAP (þ.m.t. hörundsroði, ofsakláði og kláði (sjá kafla 4.4)	Stöðva skal innrennslis tímabundið, þangað til viðbrögðin eru gengin til baka. Veita má meðferð með barksterum og/eða andhistamínum, þegar klínísk ábending er fyrir hendi.  Íhuga má formeðferð með barksterum og/eða andhistamínum í síðari meðferðarlotum.
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. berkjukrampi, andþyngsli, ofnæmisbjúgur og bráðaofnæmi) (sjá kafla 4.3 og 4.4)	Hætta skal meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og veita viðeigandi lyfjameðferð.
<b>ZALTRAP, frestun á meðferð og skammtabreyting</b>	
Háþrýstingur (sjá kafla 4.4)	Fresta skal gjöf ZALTRAP tímabundið þar til náðst hefur stjórn á blóðþrýstingnum.  Ef læknisfræðilega mikilvægur eða alvarlegur háþrýstingur kemur aftur fram, þrátt fyrir ákjósanlega meðferð, skal fresta gjöf ZALTRAP þar til náðst hefur stjórn á háþrýstingnum og minnka skammt niður í 2 mg/kg í síðari lotum.

Próteinmiga (sjá kafla 4.4)	Fresta skal gjöf ZALTRAP þegar prótein í þvagi er $\geq 2$ grömm á 24 klst. og hefja hana aftur þegar prótein í þvagi er orðið $< 2$ grömm á 24 klst.  Ef þetta endurtekur sig skal fresta meðferð þangað til prótein í þvagi verður $< 2$ grömm á 24 klst. og síðan skal minnka skammt niður í 2 mg/kg.
<b>FOLFIRI, skammtabreyting þegar það er notað í samsettri meðferð með ZALTRAP</b>	
Slæm munnbólga og handa-fóta heilkenni	Minnka skal hleðsluskammt 5-FU og innrennsliskammt um 20%.
Slæmur niðurgangur	Minnka skal írnótekan um 15-20%.  Ef slæmur niðurgangur kemur aftur fram í síðari lotu skal einnig minnka hleðsluskammt 5-FU og innrennsliskammt um 20%.  Ef slæmur niðurgangur er viðvarandi eftir báðar skammtaminnkanir skal stöðva gjöf FOLFIRI.  Ef þörf er á má veita meðferð með lyfjum við niðurgangi og leiðréttu vökvatap.

Varðandi aðrar eiturverkanir til viðbótar sem tengjast írnótekani, 5-FU eða fólínsýru er vísað í núgildandi samantekt á eiginleikum hvers lyfs fyrir sig.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum voru 28,2% sjúklinganna á aldrinum  $\geq 65$  og  $< 75$  og 5,4% sjúklinganna voru  $\geq 75$  ára. Ekki er þörf á aðlögun ZALTRAP skammts hjá öldruðum.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar með ZALTRAP, hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Klínískar upplýsingar benda til þess að ekki sé þörf á að breyta aflibercept skammti hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um gjöf aflibercepts hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar með ZALTRAP hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Klínískar upplýsingar benda til þess að ekki sé þörf á að breyta upphafsskammti hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi og því skal gæta varúðar við meðferð hjá slíkum sjúklingum.

#### *Börn*

ZALTRAP er ekki ætlað til notkunar hjá börnum við krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum.

#### Lyfjagjöf

ZALTRAP á að gefa sem innrennsli í bláæð á 1 klst. Vegna hás osmólalstyrks (1.000 mOsmól/kg) ZALTRAP þykkni má ekki gefa óþynnt ZALTRAP þykkni með innspýtingu í æð eða sem hleðsluskammt. ZALTRAP má ekki gefa sem inndælingu í glerhlaup (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hvert hettuglas með innrennslisþykkni, lausn er eingöngu einnota (stakur skammtur).

*Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir meðhöndlun eða gjöf lyfsins*

Varðandi leiðbeiningar um þynningu lyfsins fyrir gjöf og um innrennslisett fyrir gjöf, sjá kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir aflibercepti eða einhverju innihaldsefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota ZALTRAP í auga/glerhlaup vegna hásmólalstyrks þess (sjá kafla 4.4).

Um frábendingar sem tengjast lyfjum sem FOLFIRI meðferð felur í sér (írínótekan, 5-FU og fólínsýra) er vísað í núgildandi samantektir á eiginleikum lyfjanna, hvers fyrir sig

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Blæðing

Greint hefur verið frá aukinni blæðingarhættu hjá sjúklingum á aflibercept meðferð, þ.m.t. alvarleg og stundum banvæn blæðingartilvik (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um blæðingu í meltingarvegi og aðrar alvarlegar blæðingar. Aflibercept má ekki gefa sjúklingum með alvarlega blæðingu (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá blóðflagnafæð hjá sjúklingum á ZALTRAP/FOLFIRI meðferð. Heildartalning blóðfrumna, þ.m.t. talning blóðflagna, er ráðlögð í upphafi, fyrir hverja meðferðarlotu með aflibercepti og þegar það er klínískt nauðsynlegt. Fresta skal gjöf ZALTRAP/FOLFIRI þangað til blóðflagnafjöldi verður  $\geq 75 \times 10^9/l$  (sjá kafla 4.2).

#### Rof í meltingarvegi

Greint hefur verið frá rofi í meltingarvegi, þ.m.t. banvænt rof í meltingarvegi, hjá sjúklingum á aflibercept meðferð (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til rofs í meltingarvegi (sjá kafla 4.2). Hætta skal aflibercept meðferð hjá sjúklingum sem fá rof í meltingarvegi.

#### Fistilmyndun

Fistilmyndun á svæði í meltingarvegi og annars staðar hefur komið fyrir hjá sjúklingum á aflibercept meðferð (sjá kafla 4.8).

Hætta skal aflibercept meðferð hjá sjúklingum sem fá fistil (sjá kafla 4.2).

#### Háþrýstingur

Aukin hætta á 3.-4. stigs háþrýstingi (þ.m.t. háþrýstingur og eitt tilvik háþrýstings af óþekktri orsök) hefur komið fram hjá sjúklingum á ZALTRAP/FOLFIRI meðferð (sjá kafla 4.8).

Ef sjúklingar eru með háþrýsting fyrir, þarf að ná fullnægjandi stjórn á honum áður en aflibercept meðferð hefst. Ef ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingnum má ekki hefja aflibercept meðferð. Mælt er með að fylgst sé með blóðþrýstingi á tveggja vikna fresti, þ.m.t. fyrir hverja lyfjagjöf eða eins og er klínískt viðeigandi, meðan á aflibercept meðferð stendur. Ef til háþrýstings kemur meðan á aflibercept meðferð stendur, skal ná stjórn á blóðþrýstingi með viðeigandi blóðþrýstingslækkandi meðferð og fylgjast reglulega með blóðþrýstingi. Ef til læknisfræðilega mikilvægs eða alvarlegs háþrýstings kemur aftur, þrátt fyrir ákjósanlega meðferð, skal fresta gjöf aflibercept þar til náðst hefur stjórn á háþrýstingnum og minnka skal aflibercept skammt niður í 2 mg/kg í síðari meðferðarlotum. Hætta skal aflibercept meðferð fyrir fullt og allt ef ekki næst fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingnum með viðeigandi blóðþrýstingslækkandi meðferð eða minnkuðum aflibercept skömmtum eða ef háþrýstingskreppa eða heilakvilli vegna háþrýstings kemur fram (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur getur valdið versnun undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóms. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með ZALTRAP sem eru með klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóma eins og

kransæðasjúkdóm eða hjartabilun. Sjúklinga með hjartabilun af NYHA flokki III eða IV má ekki meðhöndla með ZALTRAP.

#### Slagæðargúlpur og flýsjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþátta (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flýsjun slagæðar. Áður en notkun ZALTRAP er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

#### Hjartabilun og minnkað útfallsbrot

Greint hefur verið frá hjartabilun og minnkuðu útfallsbroti hjá sjúklingum á meðferð með ZALTRAP. Íhuga skal eftirlit með starfsemi vinstri slegils í upphafi og með reglulegu millibili meðan sjúklingur er á meðferð með ZALTRAP. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til hjartabilunar og minnkaðs útfallsbrots. Hætta skal meðferð með ZALTRAP hjá sjúklingum sem verða fyrir hjartabilun og minnkuðu útfallsbroti.

#### Æðastíflur og segarek

##### Slagæðasegarek

Slagæðasegarek (skammvinnt blóðþurrðarkast í heila, heilaslag, hjartaöng, blóðsegi í hjarta, hjartadrep, segi í slagæð og ristilbólga vegna blóðþurrðar) komu fyrir hjá sjúklingum á aflibercept meðferð (sjá kafla 4.8).

Hætta skal aflibercept meðferð hjá sjúklingum ef upp koma æðastíflur eða segarek (sjá kafla 4.2).

##### Bláæðasegarek

Greint hefur verið frá bláæðasegareki, þ.m.t. segamyndun í djúpum bláæðum og lungnasegareki (í sjaldgæfum tilvikum banvænt) hjá sjúklingum á aflibercept meðferð (sjá kafla 4.8).

Hætta skal ZALTRAP meðferð hjá sjúklingum með lífshættulegt segarek (4. stigs) (þ.m.t. lungnasegarek) (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með 3. stigs segamyndun í djúpri bláæð eiga að fá segavarnarmeðferð, eftir því sem er klínískt viðeigandi, og halda skal aflibercept meðferð áfram. Við endurtekið tilvik, þrátt fyrir viðeigandi segavarnarmeðferð, skal hætta aflibercept meðferð. Fylgjast skal vel með sjúklingum með segarek á stigi 3 eða lægra stigi.

#### Próteinmiga

Veruleg próteinmiga, nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome) og blóðstorku-smáæðakvilli (thrombotic microangiopathy (TMA)) komu fyrir hjá sjúklingum á aflibercept meðferð (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með því hvort próteinmiga kemur fram eða versnar með rannsóknnum með þvagstrímlum og/eða mælingu prótein/kreatínín hlutfalls í þvagi (urinary protein creatinine ratio (UPCR)), fyrir hverja gjöf aflibercepts. Gera skal sólarhringsþvagsöfnun hjá sjúklingum með próteingildi  $\geq 2+$  á þvagstrímli eða UPCR  $>1$  eða prótein/kreatínín hlutfall (PCR)  $>100$  mg/mmól.

Fresta skal aflibercept gjöf ef prótein í þvagi er  $\geq 2$  grömm/24 klst. og hefja gjöf aftur þegar prótein í þvagi er  $<2$  grömm/24 klst. Ef þetta endurtekur sig skal fresta gjöf þangað til prótein í þvagi er  $<2$  grömm/24 klst. og minnka síðan skammt niður í 2 mg/kg. Hætta skal aflibercept meðferð hjá sjúklingum sem fá nýrungaheilkenni eða blóðstorku-smáæðakvilla (sjá kafla 4.2).

#### Daufkyrningafæð og fylgikvillar daufkyrningafæðar

Hærrí tíðni fylgikvillar daufkyrningafæðar (daufkyrningafæð með hita og sýking vegna daufkyrningafæðar) kom fyrir hjá sjúklingum á ZALTRAP/FOLFIRI meðferð (sjá kafla 4.8).

Mælt er með heildartalningu blóðkorna, ásamt deilitalningu, í upphafi og fyrir hverja meðferðarlotu með aflibercepti. Fresta skal gjöf ZALTRAP/FOLFIRI þar til daufkyrningafjöldi er orðinn  $\geq 1.5 \times 10^9/l$  (sjá kafla 4.2). Íhuga má meðferð með kyrningavaxtarþætti (granulocyte colony-stimulating factor (G-

CSF)) hjá sjúklingum þegar  $\geq 3$ . stigs daufkyrningafæð kemur fram í fyrsta skipti og sem annars stigs forvörn hjá sjúklingum sem geta verið í aukinni hættu á fylgikvillum daufkyrningafæðar.

#### Niðurgangur og vökvaskortur

Hærrí tíðni slæms niðurgangs kom fyrir hjá sjúklingum á ZALTRAP/FOLFIRI meðferð (sjá kafla 4.8).

Breyta skal skömmtum FOLFIRI meðferðar (sjá kafla 4.2), veita meðferð með lyfjum við niðurgangi og leiðréttu vökvatap eftir þörfum.

#### Ofnæmisviðbrögð

Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum, var greint frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum á ZALTRAP/FOLFIRI meðferð (sjá kafla 4.8).

Ef til alvarlegra ofnæmisviðbragða kemur (þ.m.t. berkjukrampi, andþyngsli, ofnæmisbjúgur og bráðaofnæmi), skal stöðva aflibercepti meðferð og gera viðeigandi ráðstafanir varðandi lyfjameðferð (sjá kafla 4.2).

Ef fram koma væg til miðlungsmikil ofnæmisviðbrögð við ZALTRAP (þ.m.t. hörundsroði, útbrot, ofsakláði og kláði), skal stöðva aflibercept meðferð tímabundið, þar til viðbrögðin eru gengin til baka. Hefja má meðferð með barksterum og/eða andhistamíni eftir því sem er klínískt viðeigandi. Íhuga má formeðferð með barksterum og/eða andhistamínunum í síðari lotum (sjá kafla 4.2). Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin á ný hjá sjúklingum sem hafa fengið ofnæmisviðbrögð, þar sem endurtekin ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir hjá sumum sjúklingum þrátt fyrir forvarnarmeðferð, m.a. með barksterum.

#### Truflun á sáragræðslu

Truflun á sáragræðslu vegna aflibercept í dýralökönun (sjá kafla 5.3).

Greint hefur verið frá möguleika á truflun sáragræðslu (opnun skurðsára (wound dehiscence), leka við tengingar (anastomotic leakage) við notkun aflibercept (sjá kafla 4.8).

Hætta skal aflibercept meðferð að minnsta kosti 4 vikum fyrir valkvæða aðgerð.

Ráðlagt er að hefja ekki aflibercept meðferð fyrr en að minnsta kosti 4 vikum eftir meiriháttar skurðaágerð og þar til skurðsárið er að fullu gróið. Við minniháttar aðgerðir, t.d. innsetningu miðlægs bláæðaleggjar tengdum lyfjabrunni, vefjasýnatöku og tannúrdrátt má hefja/hefja á ný aflibercept meðferð þegar skurðsárið er að fullu gróið. Hætta skal aflibercept meðferð hjá sjúklingum með truflun á sáragræðslu sem krefst lyfjameðferðar (sjá kafla 4.2).

#### Beindrep í kjálka

Greint hefur verið frá beindrepi í kjálka hjá krabbameinssjúklingum sem fá meðferð með Zaltrap. Nokkrir þeirra höfðu fengið bisfosfónöt í bláæð áður eða samhliða, en beindrep í kjálka er þekktur áhættuþáttur. Gæta skal varúðar þegar Zaltrap og bisfosfónöt í bláæð eru gefin samtímis eða hvort á eftir öðru.

Tannaágerðir eru einnig þekktur áhættuþáttur. Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum áður en meðferð með Zaltrap er hafin. Fordast á ífarandi tannaágerðir, ef mögulegt er, hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Zaltrap og hafa áður fengið eða fá bisfosfónöt í æð (sjá kafla 4.8).

#### Afturkræft aftara heilakvillaeilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))

Ekki var greint frá afturkræfu aftara heilakvillaeilkenni í III. stigs grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. Í öðrum rannsóknum var greint frá afturkræfu aftara heilakvillaeilkenni við aflibercept meðferð einu sér og í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum (sjá kafla 4.8).

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni getur lýst sér með breyttu andlegu ástandi, flogum, ógleði, uppköstum, höfuðverk, eða sjóntruflunum. Sjúkdómsgreining afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis er staðfest með segulómum af heila.

Hætta skal aflibercept meðferð hjá sjúklingum sem fá afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (sjá kafla 4.2).

#### Aldraðir

Aldraðir sjúklingar,  $\geq 65$  ára, voru í aukinni hættu á niðurgangi, sundli, þróttleysi, þyngdartapi og vökvaskorti. Mælt er með nánú eftirliti til þess að greina megi fljótt og veita meðferð við einkennum niðurgangs og vökvaskorts og til þess að lágmarka hugsanlega hættu (sjá kafla 4.8).

#### Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi á aflibercept meðferð. Ekki er þörf á aðlögun aflibercept skammts (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

#### Færnistig og samhliða sjúkdómar

Meiri hættu er á að klínískur árangur verði lélegur hjá sjúklingum með  $\geq 2$  stig á ECOG mælikvarða á færni eða með slæma sjúkdóma samhliða og fylgjast þarf vel með þeim með tilliti til snemmkominnar klínískrar versunar.

#### Notkun, utan samþykkrar ábendingar, í glerhlaup

ZALTRAP er lausn með háan osmólal styrk, sem er ekki þannig samsett að hún samrýmist umhverfi innan auga. ZALTRAP má alls ekki gefa sem inndælingu í glerhlaup (sjá kafla 4.3).

#### ZALTRAP inniheldur natríum

Lyfið inniheldur allt að 22 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 1,1% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðis-málastofnunarinnar (WHO).

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þýðisgreining á lyfjahvörfum og samanburður milli rannsókna leiddi ekki í ljós milliverkanir aflibercepts og lyfja FOLFIRI meðferðar.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri / getnaðarvörn hjá körlum og konum

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan á meðferð ZALTRAP stendur og gera þeim grein fyrir hugsanlegri hættu fyrir fóstur. Konur á barneignaraldri og frjóir karlar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í lágmark 6 mánuði eftir síðasta skammt meðferðar.

#### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun aflibercept á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Þar sem nýmyndun æða er lífsnauðsynleg fyrir fósturþroska getur hömlun á nýmyndun æða eftir gjöf ZALTRAP leitt til aukaverkana á meðgöngu. Eingöngu má nota ZALTRAP ef væntanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu á meðgöngu. Ef sjúklingur verður þungaður meðan á ZALTRAP meðferð stendur skal gera konunni grein fyrir hugsanlegri hættu fyrir fósttrið.



### Brjóstagjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta áhrif ZALTRAP á mjólkurmyndun, hvort það er til staðar í brjóstamjólk eða áhrifum þess á brjóstmylking.

Ekki er vitað hvort aflibercept skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhrif á brjóstmylking. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið ZALTRAP meðferð.

### Frjósemi

Á grundvelli rannsókna á öpum er talin hætta á truflun á frjósemi hjá körlum og konum meðan á aflibercept meðferð stendur (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

ZALTRAP hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar fá einkenni sem hafa áhrif á sjón eða einbeitingu, eða viðbragðsgetu skal ráðleggja þeim að aka hvorki né nota vélar (sjá kafla 4.8).

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt um öryggi lyfsins

Öryggi ZALTRAP í samsettri FOLFIRI meðferð var metið í III. stigs rannsókn, hjá 1.216 sjúklingum sem höfðu áður verið meðhöndlaðir við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum, 611 sjúklinganna fengu meðferð með ZALTRAP 4 mg/kg á tveggja vikna fresti (ein meðferðarlota) og 605 sjúklinganna fengu meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Sjúklingarnir fengu að miðgildi 9 lotur meðferðar með ZALTRAP/FOLFIRI.

Algengustu aukaverkanirnar (öll stig,  $\geq 20\%$  tíðni) sem greint var frá í að minnsta kosti 2% hærri tíðni við meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI samanborið við meðferð með lyfleysu/FOLFIRI, taldar upp eftir lækkandi tíðni, voru hvítfrumnafæð, niðurgangur, daufkyrningafæð, próteinmiga, hækkun aspartat amínótransferasa (AST), munnbólga, þreyta, blóðflagnafæð, hækkun alanín amínótransferasa (ALT), háþrýstingur, þyngdartap, minnkuð matarlyst, blóðnasir, kviðverkur, raddtruflun, hækkun kreatíníns í sermi og höfuðverkur (sjá töflu 1).

Algengust viðbrögðin á stigi 3-4 ( $\geq 5\%$  tíðni), sem greint var frá í að minnsta kosti 2% hærri tíðni við meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI samanborið við meðferð með lyfleysu/FOLFIRI, talin upp eftir lækkandi tíðni, voru daufkyrningafæð, niðurgangur, háþrýstingur, hvítfrumnafæð, munnbólga, þreyta, próteinmiga og þróttleysi (sjá töflu 1).

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt fyrir fullt og allt hjá  $\geq 1\%$  sjúklinga á ZALTRAP/FOLFIRI meðferð voru æðasjúkdómar (3,8%), þ.m.t. háþrýstingur (2,3%), sýkingar (3,4%), þróttleysi/þreyta (1,6%, 2,1%), niðurgangur (2,3%), vökvaskortur (1%), munnbólga (1,1%), daufkyrningafæð (1,1%), próteinmiga (1,5%) og lungnasegarek (1,1%).

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir og óeðlilegar rannsóknaniðurstöður, sem greint var frá hjá sjúklingum á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI samanborið við meðferð með lyfleysu/FOLFIRI, eru taldar upp í töflu 1 samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Aukaverkanir í töflu 1 eru skilgreindar sem annaðhvort klínískar aukaverkanir eða óeðlilegar rannsóknaniðurstöður með  $\geq 2\%$  hærri tíðni (öll stig) í aflibercept meðferðarhópnum í samanburði við lyfleysuhópinn, í grundvallarrannsókninni á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum að meðtöldum aukaverkunum sem ekki náðu þessum viðmiðunarmörkum en eru í samræmi við aukaverkanir lyfja sem hindra vaxtarþátt nýæðamyndunar (anti-VEGF) og komu fyrir í einhverri rannsókn með aflibercepti. Stigun alvarleika aukaverkana er samkvæmt NCI CTC útgáfu 3.0 (stig  $\geq 3 = G \geq 3$ ). Tíðni aukaverkana byggist á öllum stigum og er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar: ( $\geq 1/10$ ); algengar: ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar: ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar: ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir: ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 - Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum á ZALTRAP/FOLFIRI meðferð í rannsókninni á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum

Flokkun eftir líffærum Tíðniflokkun	Aukaverkun	
	Öll alvarleikastig	Alvarleikastig $\geq 3$
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>		
Mjög algengar	Sýking (1)	Sýking (1)
Algengar	Sýking vegna daufkyrningafæðar/sýklasótt(1) Þvagfærasýking Nefkoksbólga	Sýking vegna daufkyrningafæðar/sýklasótt (1)
Sjaldgæfar		Þvagfærasýking
<b>Blóð og eitlar</b>		
Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (2) Daufkyrningafæð (1),(2) Blóðflagnafæð(2)	Hvítfrumnafæð (2) Daufkyrningafæð (2)
Algengar	Daufkyrningafæð með hita	Daufkyrningafæð með hita Blóðflagnafæð (2)
<b>Ónæmiskerfi</b>		
Algengar	Ofnæmi (1)	
Sjaldgæfar		Ofnæmi (1)
<b>Efnaskipti og næring</b>		
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst Þyngdartap	
Algengar	Vökvaskortur(1)	Vökvaskortur (1) Minnkuð matarlyst Þyngdartap
<b>Hjarta</b>		
Sjaldgæfar	Hjartabilun	
Mjög sjaldgæfar	Minnkað útfallsbrot	
<b>Taugakerfi</b>		
Mjög algengar	Höfuðverkur	
Algengar		Höfuðverkur
Sjaldgæfar	Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (1),(4)	Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (1),(4)
<b>Æðar</b>		
Mjög algengar	Háþrýstingur (1) Blæðing (1)	Háþrýstingur
Algengar	Segarek í slagæð (1) Segarek í bláæð (1)	Segarek í slagæð (1) Segarek í bláæð (1) Blæðing (1)
Tíðni ekki þekkt	Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar	
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		
Mjög algengar	Mæði Blóðnasir Raddtruflun	
Algengar	Verkur í munnkoki Nefrennsli	
Sjaldgæfar		Mæði Blóðnasir Raddtruflun Verkur í munnkoki

Flokkun eftir líffærum Tíðniflokkun	Aukaverkun	
	Öll alvarleikastig	Alvarleikastig $\geq 3$
<b>Meltingarfæri</b>		
Mjög algengar	Niðurgangur (1) Munnbólga Kviðverkur Verkur í efri hluta kviðar	Niðurgangur (1) Munnbólga
Algengar	Blæðing frá endaparmi Fistill (1) Munnangur Gylliniæð Verkur í endaparmi Tannverkur	Kviðverkur Verkur í efri hluta kviðar
Sjaldgæfar	Rof í meltingarvegi (1)	Rof í meltingarvegi (1) Blæðing frá endaparmi Fistill (1) Munnangur Verkur í endaparmi
<b>Lifur og gall</b>		
Mjög algengar	Hækkað AST (2) Hækkað ALT (2)	
Algengar		Hækkað AST (2) Hækkað ALT (2)
<b>Húð og undirhúð</b>		
Mjög algengar	Handa-fóta heilkenni	
Algengar	Oflitun húðar	Handa-fóta heilkenni
Sjaldgæfar	Truflun á sáragræðslu (1)	Truflun á sáragræðslu (1)
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>		
Sjaldgæfar	Beindrep í kjálka	
<b>Nýru og þvagfæri</b>		
Mjög algengar	Próteinmiga (1),(3) Hækkun kreatíníns í sermi	
Algengar		Próteinmiga (1),(3)
Sjaldgæfar	Nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome) (1) Blóðstorku-smáæðakvilli (thrombotic microangiopathy) (1)	Nýrungaheilkenni (1) Blóðstorku-smáæðakvilli(1)
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		
Mjög algengar	Próttleysi	Próttleysi
<p>Athugið: Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt MedDRA, útgáfu MEDDRA 13.1 og stigaðar samkvæmt NCI CTC, útgáfu 3.0</p> <p>(1) Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ í þessum kafla</p> <p>(2) Byggt á niðurstöðugildum rannsókna (hlutfall miðast við sjúklinga sem rannsóknaniðurstöður voru fyrirbyggjandi fyrir)</p> <p>(3) Samantekt klínískra upplýsinga og niðurstaðna úr rannsóknum á rannsóknarstofu</p> <p>(4) Ekki greint frá þeim í grundvallarrannsókninni á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum; hinsvegar var greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni hjá sjúklingum sem tóku þátt í annari rannsókn með aflibercepti einu sér, og í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum öðrum en FOLFIRI</p>		

Í grundvallarrannsókninni á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum kom fram blóðleysi, ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða, hármisssir, hækkun alkalískra fosfatasa og bílfrúðínhækkun hjá  $\geq 20\%$  sjúklinga. Þessar aukaverkanir voru sambærilegar milli hópanna og mismunur milli hópanna var ekki meiri en  $\geq 2\%$  tíðni hjá þeim sem fengu ZALTRAP/FOLFIRI meðferð.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Blæðing*

Sjúklingar á ZALTRAP meðferð eru í aukinni blæðingarhættu, þ.m.t. alvarleg og stundum banvæn blæðingartilvik. Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum var greint frá tilvikum blæðinga/mikilla blæðinga (öll stig) hjá 37,8% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI, samanborið við 19,0% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Algengustu blæðingartilvikin, sem greint var frá, voru minni háttar (1.-2. stigs) blóðnasir, sem komu fyrir hjá 27,7% á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI. Greint var frá 3.-4. stigs blæðingu, þ.m.t. blæðing í meltingarvegi, blóðmiga, og blæðing eftir aðgerð, hjá 2,9% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI, samanborið við 1,7% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Í öðrum rannsóknum hefur komið fyrir alvarleg blæðing innan höfuðkúpu og í lungum/blóðugur uppgangur, þ.m.t. banvæn tilvik, hjá sjúklingum sem voru á ZALTRAP meðferð (sjá kafla 4.4).

### *Rof í meltingarvegi*

Greint hefur verið frá rofi í meltingarvegi, þ.m.t. banvænt rof í meltingarvegi, hjá sjúklingum sem voru á ZALTRAP meðferð. Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum var greint frá rofi í meltingarvegi (öll stig) hjá 3 af 611 sjúklingum (0,5%) sem voru á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 3 af 605 sjúklingum (0,5%) sem voru á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Þriðja til fjórða stigs rof í meltingarvegi varð hjá öllum 3 sjúklingunum (0,5%), sem voru á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI, og hjá 2 sjúklinganna (0,3%), sem voru á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Í öllum þremur III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu (þýði með krabbamein í ristli og endaparmi, krabbamein í brisi og lungnakrabbamein) var tíðni rofs í meltingarvegi (öll stig) 0,8% hjá sjúklingum á ZALTRAP meðferð og 0,3% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Þriðja til fjórða stigs rof í meltingarvegi kom fyrir hjá 0,8% sjúklinganna á ZALTRAP meðferð og 0,2% sjúklinganna sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

### *Fistilmyndun*

Fistilmyndun á svæði í meltingarvegi og annars staðar kom fyrir hjá sjúklingum á ZALTRAP meðferð. Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum var greint frá fistlum (við endaparm, milli meltingarvegjar og þvagblöðru, milli meltingarvegjar og húðar, milli ristils og legganga, í þörmum) hjá 9 af 611 sjúklingum (1,5%) sem voru á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 3 af 605 sjúklingum (0,5%) sem voru á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Þriðja stigs rof í meltingarvegi kom fyrir hjá 2 sjúklingum á ZALTRAP meðferð (0,3%) og 1 sem fékk lyfleysu (0,2%). Í öllum þremur III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu (þýði með krabbamein í ristli og endaparmi, krabbamein í brisi og lungnakrabbamein) var tíðni fistilmyndunar (öll stig) 1,1% hjá sjúklingum á ZALTRAP meðferð og 0,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Fistilmyndun 3.-4. stig kom fram hjá 0,2% sjúklinga á ZALTRAP meðferð og 0,1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4,4).

### *Háþrýstingur*

Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum var greint frá háþrýstingi (öll stig) hjá 41,2% sjúklinga sem voru á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 10,7% sjúklinga sem voru á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI. Aukin hætta á 3.-4. stigs háþrýstingi (þ.m.t. háþrýstingur og eitt tilvik háþrýstings af óþekktri orsök) kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI. Greint var frá 3.stigs háþrýstingi (krafðist breytinga á háþrýstingsmeðferð sem sjúklingurinn var á fyrir eða meðferðar með einu eða fleiri lyfjum) hjá 1,5% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI og 19,1% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI. Greint var frá 4. stigs háþrýstingi (háþrýstingskreppu) hjá 1 sjúklingi (0,2%) á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI. Hjá 54% sjúklinganna á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI, sem fengu 3.-4. stigs háþrýsting, kom hann fram í fyrstu tveimur meðferðarlotunum (sjá kafla 4.4).

### *Æðastíflur og segarek*

#### Slagæðasegarek

Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum var greint frá segareki í slagæð (þ.m.t. skammvinnt blóðþurrðarkast í heila, heilaslag, hjartaöng, segi í hjarta, hjartadrep, segarek í slagæð og ristilbólga vegna blóðþurrðar) hjá 2.6% sjúklinga á meðferð

með ZALTRAP/FOLFIRI og 1,5% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Þriðja til fjórða stigs tilvik komu fyrir hjá 11 sjúklingum (1,8%) á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 3 sjúklingum (0,5%) á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Í öllum þremur III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu (þýði með krabbamein í ristli og endaparmi, krabbamein í brisi og lungnakrabbamein) var tíðni slagæðasegareks (öll stig) 2,3% hjá sjúklingum á ZALTRAP meðferð og 1,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Slagæðasegarek, 3.-4. stig, kom fyrir hjá 1,7% sjúklinga á ZALTRAP meðferð og hjá 1,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

#### Bláæðasegarek

Bláæðasegarek teljast stífla í djúpbláæðum og segarek í lungum. Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum komu bláæðasegarekstilvik fyrir á öllum stigum hjá 9,3% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 7,3% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Þriðja og fjórða stigs bláæðasegarek komu fyrir hjá 7,9% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 6,3% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Segarek í lungum kom fyrir hjá 4,6% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 3,5% á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Í öllum þremur III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu (þýði með krabbamein í ristli og endaparmi, krabbamein í brisi og lungnakrabbamein) var tíðni bláæðasegareks (öll stig) 7,1% hjá sjúklingum á ZALTRAP meðferð og 7,1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

#### Próteinmiga

Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum var greint frá próteinmigu (samantekt klínískra upplýsinga og niðurstaðna úr rannsóknum á rannsóknarstofu) hjá 62,2% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI samanborið við 40,7% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Þriðja til fjórða stigs próteinmiga kom fyrir hjá 7,9% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI samanborið við 1,2% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Nýrungaheilkenni kom fyrir hjá 2 sjúklingum (0,5%) á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI en einum sjúklingi á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Einn sjúklingur á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI, sem fékk próteinmigu og háþrýsting, greindist með blóðstorku-smáæðakvilla (thrombotic microangiopathy). Í öllum þremur III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu (þýði með krabbamein í ristli og endaparmi, krabbamein í brisi og lungnakrabbamein) var tíðni nýrungaheilkennis 0,5% hjá sjúklingum á ZALTRAP meðferð og 0,1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

#### Daufkyrningafæð og fylgikvillar daufkyrningafæðar

Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum var greint frá daufkyrningafæð (öll stig) hjá 67,8% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 56,3% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Þriðja til fjórða stigs daufkyrningafæð kom fram hjá 36,7% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI, samanborið við 29,5% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Algengasta 3. til fjórða stigs fylgikvilli daufkyrningafæðar var daufkyrningafæð með hita hjá 4,3% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI, samanborið við 1,7% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Þriðja til fjórða stigs sýking vegna daufkyrningafæðar/sýklasótt kom fyrir hjá 1,5% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 1,2% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI (sjá kafla 4.4).

#### Sýkingar

Sýkingar voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu ZALTRAP/FOLFIRI (46,2%, öll stig; 12,3%, 3.-4. stigs) en sjúklingum sem fengu lyfleysu/FOLFIRI (32,7%, öll stig; 6,9%, 3.-4. stigs), m.a. þvagfærasýking, nefkoksþólga, sýking í efri öndunarvegi, lungnabólga, sýking við legg og tannskýking.

#### Niðurgangur og vökvaskortur

Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum var greint frá niðurgangi (öll stig) hjá 69,2% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 56,5% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Vökvaskortur (öll stig) kom fyrir hjá 9,0% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 3,0% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Greint var frá 3.-4. stigs niðurgangi hjá 19,3% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI samanborið við 7,8% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Greint var frá

3.-4. stigs vökvaskorti hjá 4,3% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI, samanborið við 1,3% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI (sjá kafla 4.4).

#### *Ofnæmisviðbrögð*

Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum, var greint frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá 0,3% sjúklinga á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 0,5% sjúklinga á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI (sjá kafla 4.4).

#### *Truflun á sáragræðslu*

Meðferð með ZALTRAP tengist möguleika á truflun á sáragræðslu (opnun skurðsára (wound dehiscence), leka við tengingar (anastomotic leakage)). Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum var greint frá truflun á sáragræðslu hjá 3 sjúklingum (0,5%) á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og 5 sjúklingum (0,8%) á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Greint var frá þriðja stigs truflun á sáragræðslu hjá 2 sjúklingum (0,3%) á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI og engum sjúklingi á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI. Í öllum þremur III. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu (þýði með krabbamein í ristli og endaparmi, krabbamein í brisi og lungnakrabbamein) var tíðni truflunar á sáragræðslu (öll stig) 0,5% hjá sjúklingum á ZALTRAP meðferð og 0,4% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Truflun á sáragræðslu, 3.-4. stig, kom fyrir hjá 0,2% sjúklinga á ZALTRAP meðferð og hjá engum sjúklingi sem fékk lyfleysu (sjá kafla 4.4).

#### *Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))*

Ekki var greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni í III. stigs grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. Í öðrum rannsóknum var greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni við ZALTRAP einlyfjameðferð (0,5%) og í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum (sjá kafla 4.4).

#### *Aðrar aukaverkanir og óeðlilegar rannsóknaniðurstöður til viðbótar sem greint var frá, með $\geq 5\%$ mun (öll stig) hjá sjúklingum á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI samanborið við meðferð með lyfleysu/FOLFIRI.*

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum og óeðlilegum rannsóknaniðurstöðum með  $\geq 5\%$  mun (öll stig) hjá sjúklingum á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI samanborið við meðferð með lyfleysu/FOLFIRI (taldar upp eftir lækkandi tíðni): hvítfrumnafæð (78,3% samanborið við 72,4%, öll stig; 15,6% samanborið við 12,2%, 3.-4. stig), hækkun AST (57,5% samanborið við 50,2%, öll stig; 3,1% samanborið við 1,7%, 3.-4. stig), munnbólga (50,1% samanborið við 32,9%, öll stig; 12,8% samanborið við 4,6%, 3.-4. stig), þreyta (47,8% samanborið við 39,0%, öll stig; 12,6% samanborið við 7,8%, 4.-4. stig), blóðflagnafæð (47,4% samanborið við 33,8%, öll stig; 3,3% samanborið við 1,7%, 3.-4. stig), hækkun ALT (47,3% samanborið við 37,1%, öll stig; 2,7% samanborið við 2,2%, 3.-4. stig), minnkuð matarlyst (31,9% samanborið við 23,8%, öll stig; 3,4% samanborið við 1,8%, 3.-4. stigs), þyngdartap (31,9% samanborið við 14,4%, öll stig; 2,6% samanborið við 0,8%, 3.-4. stig), raddtruflun (25,4% samanborið við 3,3% öll stig; 0,5% samanborið við 0, 3.-4. stig), höfuðverkur (22,3% samanborið við 8,8%, öll stig; 1,6% samanborið við 0,3%, 3.-4. stig), þróttleysi (18,3% samanborið við 13,2%, öll stig; 5,1% samanborið við 3,0%, 3.-4. stig), handa-fóta heilkenni (11,0% samanborið við 4,3%, öll stig; 2,8% samanborið við 0,5%, 3.-4. stig) og oflitun húðar (8,2% samanborið við 2,8%, öll stig; 0 samanborið við 0, 3.-4. stig).

#### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi hjá börnum.

#### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Af þeim 611 sjúklingum sem fengu meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum voru 172 (28,2%) á aldrinum  $\geq 65$  og  $< 75$  ára og 33 (5,4%) á aldrinum  $\geq 75$  ára. Aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$  ára) geta verið líklegri til að fá aukaverkanir. Tíðni niðurgangs, sundls, þróttleysis, þyngdartaps og vökvaskorts var  $\geq 5\%$  hærri hjá öldruðum, samanborið við yngri sjúklinga. Fylgjast skal náið með öldruðum sjúklingum með tilliti til þess hvort þeir fái niðurgang og verði hugsanlega fyrir vökvaskorti (sjá kafla 4.4).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu ZALTRAP í III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu, sem voru með vægt til miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi í upphafi voru sambærilegar við aukaverkanir hjá þeim sjúklingum sem ekki voru með skerta nýrnastarfsemi (N=642). Takmarkaður fjöldi sjúklinga með miðlungsmikið/verulega skerta nýrnastarfsemi í upphafi (N=49) var meðhöndlaður með ZALTRAP. Hjá þessum sjúklingum voru aukaverkanir, sem ekki tengdust nýrum, almennt sambærilegar milli sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi og án skerðingar á nýrnastarfsemi, að undanskildu því að tíðni vökvaskorts (öll stig) var >10% hærri (sjá kafla 4.4).

### Ónæmismyndun

Eins og á við um öll prótein, sem notuð eru í lækningalegum tilgangi, er möguleiki á ónæmismyndun við notkun ZALTRAP.

Þegar litið var á allar krabbameinsrannsóknir í heild var svipuð tíðni lágs styrks mótefna gegn lyfinu í mótefnamælingu (eftir grunnildi) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu og ZALTRAP (3,3% og 3,8%, talið í sömu röð). Enginn sjúklingur mældist með háan styrk mótefna gegn aflibercept. Sautján (17) sjúklingar á ZALTRAP meðferð (1,6 %) og tveir (2) sjúklingar sem fengu lyfleysu (0,2%) voru einnig jákvæðir við mælingu á hlutleysandi mótefni. Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum var hærri tíðni jákvæðrar svörunar í mótefnamælingu gegn lyfinu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu/FOLFIRI [18/526 (3,4%)] en þeim sem fengu meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5%)]. Í grundvallarrannsókninni á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum voru jákvæðar niðurstöður mælinga á hlutleysandi mótefni einnig algengari hjá sjúklingum á meðferð með lyfleysu/FOLFIRI [2/526 (0,38%)] en á meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19%)]. Engin áhrif á lyfjahlvörf aflibercept sáust hjá sjúklingum með jákvæðar niðurstöður mótefnamælinga.

Miðað við að niðurstöður mótefnamælinga gegn lyfinu eru svipaðar við meðferð með lyfleysu er líklegt að rauntíðni mótefnamyndunar við notkun ZALTRAP, á grundvelli þessara mælinga, sé ofmetin.

Niðurstöður mótefnamælinga eru verulega háðar næmi og sértæki greiningaraðferða. Jafnframt geta ýmsir þættir haft áhrif á tíðni jákvæðra niðurstaðna mótefnamælinga, m.a. meðhöndlun sýna, tímasetning sýnastöku, samhliða lyfjanotkun og undirliggjandi sjúkdómur. Þess vegna getur samanburður á tíðni mótefnamyndunar gegn ZALTRAP við tíðni mótefnamyndunar gegn öðrum lyfjum verið villandi.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)\*.

## **4.9 Ofskömmun**

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um öryggi við gjöf aflibercept í stærri skömmtum en 7 mg/kg á tveggja vikna fresti eða 9 mg/kg á þriggja vikna fresti. Algengustu aukaverkanir sem komu fram við þessa skammta voru svipaðar og komu fram við meðferðarskammt.

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun ZALTRAP. Bregðast á við tilvikum ofskömmunar með viðeigandi stuðningsaðgerðum sérstaklega með tilliti til eftirlits og meðferðar við háþrýstingi og próteinmigu. Sjúklingurinn á að vera undir nánu læknisfræðilegu eftirliti til að fylgjast með hvers konar aukaverkunum (sjá kafla 4.8).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC flokkur: L01XX44

#### Verkunarháttur

Æðapelsvaxtarþættir A og B (VEGF-A, VEGF-B), fylgjuvaxtarþáttur (PIGF) tilheyra hópi VEGF sem eiga þátt í nýmyndun æða og geta haft öflug örvandi áhrif á frumuskiptingu (mitogenic), efnasækni (chemotactic) og gegndræpi æðapelsfrumna. VEGF-A virkar fyrir tilstilli tveggja týrósin kínasa viðtaka, VEGFR-1 og VEGFR-2, sem eru til staðar á yfirborði æðapelsfrumna. PIGF og VEGF-B bindast einungis VEGFR-1, sem er til staðar á yfirborði hvítfrumna. Óhófleg virkjun þessara viðtaka, fyrir tilstilli VEGF-A, getur leitt til sjúklegrar nýmyndunar æða og óhóflegs gegndræpis æða. PIGF tengist einnig sjúklegrri nýmyndun æða og aðdrætti (recruitment) bólgufrumna í æxli.

Aflibercept, einnig þekkt í vísindagreinum sem VEGF TRAP, er raðbrigða samrunaprótein sem samanstendur af VEGF-bindisetum á utanfrumsvæði VEGF viðtaka 1 og 2 úr mönnum sem er samtengt Fc hluta IgG1 úr mönnum. Aflibercept er framleitt með samruna DNA tækni í spendýratjáningakerfi í eggjastokkum kínverskra hamstra ((CHO) K-1 mammalian expression system). Aflibercept er tvenndar (dimeric) glýkóprótein með 97 kílódalton (kDa) sameindapunga og innheldur glykóosýlatíon með 15% af heildarsameindamassa til viðbótar, sem gerir 115 kDa heildarsameindapunga.

Aflibercept virkar eins og leysanlegur tálviðtaki (decoy receptor) sem binst VEGF A, og tengdum bindlum eins og PIGF og VEGF B, með meiri sækni en upprunalegir viðtakar. Með því að virka eins og gildra (ligand trap), kemur aflibercept í veg fyrir að innrænir bindlar bindist sammerktum viðtökum (cognate receptors) og verkar því hamlandi á viðtakann.

Aflibercept blokkar virkjun VEGF viðtaka og fjölgun æðapelsfrumna, og hamlar þannig fjölgun æðapelsfrumna og kemur þannig í veg fyrir nýmyndun æða til að sjá æxlinu fyrir súrefni og næringu.

Aflibercept binst manna VEGF A (klofningsfasti við jafnvægi KD 0,5 pM fyrir VEGF A165 og 0,36 pM fyrir VEGF A121), einnig manna PIGF (KD 39 pM fyrir PIGF-2) og manna VEGF B (KD 1,92 pM) til þess að mynda stöðugt óvirkt samband án greinilegrar líffræðilegrar virkni.

#### Lyfhrif

Aflibercept hamlaði vexti ýmissa krabbameinstegunda, þegar það var gefið músum með æxlisgræðlinga úr annarri tegund eða ósamgena æxlisgræðlinga.

#### Verkun og öryggi

Öryggi og verkun ZALTRAP var metið í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum sem höfðu áður verið fengið meðferð sem byggðist á oxalíplatíni, með eða án bevacizúmabs. Alls var 1.226 sjúklingum slembiraðað (1:1) í hóp sem fékk ZALTRAP (N=612; 4 mg/kg sem innrennsli í bláæð á 1 klst. á 1. degi) eða hóp sem fékk lyfleysu (N=614), í samsettri meðferð með 5-flúoróúracíli ásamt írínótekani [FOLFIRI: írínótekan 180 mg/m<sup>2</sup> með innrennsli í bláæð á 90 mínútum og fólínsýru (dl óljósvirk (racemic)) 400 mg/m<sup>2</sup> í bláæð á 2 klst., samtímis á 1. degi með Y-línu, í kjölfarið 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> hleðsluskammt í bláæð (bolus) og eftir það 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> samfelld innrennsli á 46 klst.]. Í báðum meðferðarhópunum voru meðferðarloturnar endurteknar á tveggja vikna fresti. Meðferð sjúklinganna var haldið áfram þangað til sjúkdómurinn versnaði eða eiturvekanir voru óviðunandi. Aðalendapunktur var heildarlífur. Við röðun í meðferðarhópa var sjúklingunum lagskipt eftir ECOG færnistigi (0 á móti 1 á móti 2) og samkvæmt fyrri meðferð með bevacizúmabi (já eða nei).

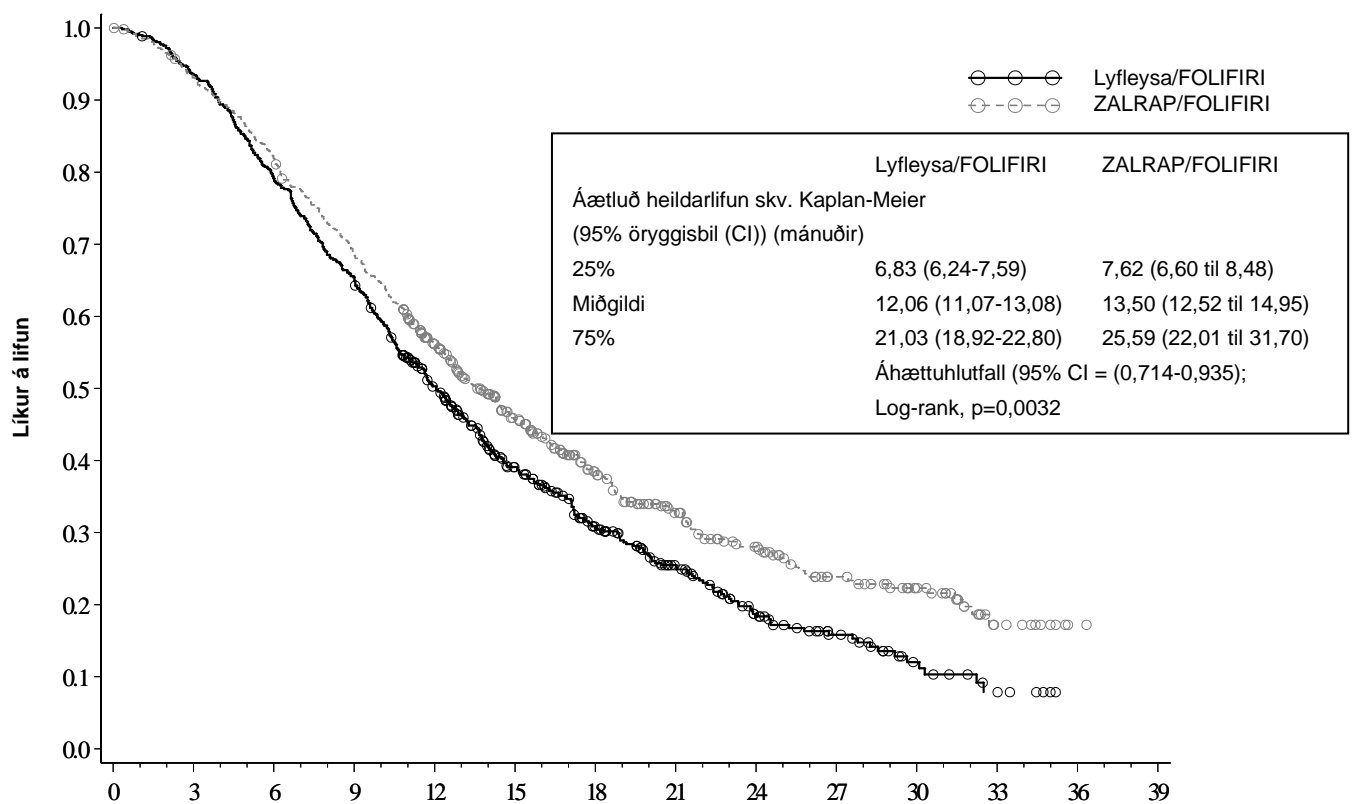
Lýðfræðilega séð var jafnvægi gott milli hópanna (aldur, kynþáttur, ECOG færnistig og fyrri bevacizúmab meðferð). Miðgildi aldurs hjá þessum 1.226 sjúklingum, sem slembiraðað var í rannsókninni, var 61 ár, 58,6% voru karlkyns, færnistig 97,8% þeirra við upphaf samkvæmt ECOG, var 0 eða 1, og hjá 2,2% var færnistig við upphaf 2 samkvæmt ECOG. Af þessum 1.226 sem var



slembiraðað í rannsókninni höfðu 89,4% sem fengu meðferð með lyfleysu/FOLFIRI og 90,2% þeirra sem fengu meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI, fengið áður meðferð sem byggðist á oxalíplatíni í krabbameinslyfjameðferð við krabbameini með meinvörpum/langt gengnu krabbameini. Um það bil 10% sjúklinganna (10,4% sjúklinganna sem fengu meðferð með lyfleysu/FOLFIRI og 9,8% þeirra sem fengu meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI) höfðu fengið viðbótarkrabbameinslyfjameðferð sem byggðist á oxalíplatíni og hafði versnað á meðan þeir voru á meðferðinni eða innan 6 mánaða eftir að viðbótarkrabbameinslyfjameðferðinni lauk. Þrjú hundruð sjötíu og þrír (30,4%) fengu meðferð sem byggðist á oxalíplatíni ásamt bevacizúmabi.

Á mynd 1 og í töflu 2 kemur fram samantekt á heildarniðurstöðum varðandi verkun hjá þeim sem fengu meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI, samanborið við þá sem fengu meðferð með lyfleysu/FOLFIRI.

Mynd 1 – Heildarlifun (mánuðir) – Kaplan-Meier ferlar eftir meðferðarhópi – þýði sem ætlunin var að meðhöndla (intention to treat (ITT))



Fiöldi í áhættu	Tími (mánuður)					
Lyfleysa	614	485	286	131	51	14
ZALTRAP	612	498	311	148	75	33
<b>Líkur á Lifun (%)</b>						
Lyfleysa		79,1	50,3	30,9	18,7	12,0
ZALTRAP		81,9	56,1	30,9	28,0	22,3

Tafla 2 - Aðalendapunktur verkunar<sup>a</sup> – þýði sem ætlunin var að meðhöndla

	Lyfleysa/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
<b>Heildarlifun</b>		
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	460 (74.9%)	403 (65.8%)
Miðgildi heildarlifunar (95% CI) (mánuðir)	12,06 (11,07 til 13,08)	13,50 (12,52 til 14,95)
Lagskipt áhættuhlutfall (95% CI)	0,817 (0,714 til 0,935)	
Lagskipt log-rank próf, p-gildi	0,0032	
<b>Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS)<sup>b</sup></b>		
Fjöldi tilvika, n (%)	454 (73,9%)	393 (64,2%)
Miðgildi PFS (95% CI) (mánuðir)	4,67 (4,21 til 5,36)	6,90 (6,51 til 7,20)
Lagskipt áhættuhlutfall(95% CI)	0,758 (0,661 til 0,869)	
Lagskipt log-rank test, p-gildi	0,00007	
<b>Heildartíðni svörunar (full svörun (CR)+ svörun að hluta til (PR)) (95% CI) (%)<sup>c</sup></b>		
	11,1 (8,5 til 13,8)	19,8 (16,4 til 23,2)
Lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf, p-gildi		0,0001

<sup>a</sup> Lagskipt eftir ECOG færnistigi (0 á móti 1 á móti 2) og fyrri bevacizúmab notkun (já á móti nei).

<sup>b</sup> Lifun án versnunar (PFS) (byggt á mati óháðrar endurskoðunarnefndar (Independent Review Committee (IRC) á æxlum): viðmiðunarþröskuldur marktækni er 0,0001

<sup>c</sup> Hlutlæg heildarsvörun samkvæmt IRC

Greining á heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms var gerð samkvæmt þáttum lagskiptingar. Greint var frá tölulega minni meðferðarárangri varðandi heildarlifun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI sem höfðu áður verið á meðferð með bevacizúmabi samanborið við sjúklinga sem höfðu ekki fengið bevacizúmab áður, án vísbendinga um misleitni í meðferðarárangri (ómarktækt milliverkanapróf). Niðurstöður um fyrri útsetningu fyrir bevacizúmabi eru teknar saman í töflu 3.

Tafla 3 – Heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms miðað við fyrri útsetningu fyrir bevacizúmabi<sup>a</sup> – þýði sem ætlunin var að meðhöndla

	Lyfleysa/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
<b>Heildarlifun</b>		
Sjúklingar sem höfðu áður verið á meðferð með bevacizúmabi (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Miðgildi heildarlifunar (95% CI) (mánuðir)	11,7 (9,96 til 13,77)	12,5 (10,78 til 15,47)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,862 (0,676 til 1,100)	
Sjúklingar sem ekki höfðu áður verið á meðferð með bevacizúmabi (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Miðgildi heildarlifunar (95% CI) (mánuðir)	12,4 (11,17 til 13,54)	13,9 (12,72 til 15,64)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,788 (0,671 til 0,925)	
<b>Lifun án versnunar sjúkdóms</b>		
Sjúklingar sem höfðu áður verið á meðferð með bevacizúmabi (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (95% CI) (mánuðir)	3,9 (3,02 til 4,30)	6,7 (5,75 til 8,21)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,661 (0,512 til 0,852)	
Sjúklingar sem ekki höfðu áður verið á meðferð með bevacizúmabi (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (95% CI) (mánuðir)	5,4 (4,53 til 5,68)	6,9 (6,37 til 7,20)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,797 (0,679 til 0,936)	

<sup>a</sup> ákvarðað samkvæmt IVRS

Einnig var gerð greining á heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms með ECOG færnistigi. Áhættuhlutfall (95% CI) heildarlifunar var 0,77 (0,64 til 0,93) varðandi ECOG færnistig 0 og 0,87 (0,71 til 1,06) varðandi færnistig 1. Áhættuhlutfall (95% CI) lifunar án versnunar sjúkdóms var 0,76 (0,761 (0,91) varðandi ECOG færnistig 0 og 0,75 (0,61 til 0,92) varðandi ECOG færnistig 1.

Greining sem gerð var eftir á (post-hoc), á sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með bevacizúmabi eða ekki fengið meðferð, að undanskildum sjúklingum sem versnaði meðan á viðbótarmeðferð stóð eða innan 6 mánaða á viðbótarmeðferð, er tekin saman í töflu 4.

Tafla 4 – Greining sem gerð var eftir á (post hoc), þar sem sjúklingar á viðbótarmeðferð voru undanskildir<sup>a, b</sup>

	Lyfleysa/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Sjúklingar sem höfðu áður verið á meðferð með bevacizúmabi, að undanskildum þeim sem höfðu einungis verið á viðbótarmeðferð (n (%))	179 (32,5%)	177 (32,1%)
Miðgildi heildarlifunar (95% CI) (mánuðir)	11,7 (9,66 til 13,27)	13,8 (11,01 til 15,87)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,812 (0,634 til 1,042)	
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (95% CI) (mánuðir)	3,9 (3,02 til 4,30)	6,7 (5,72 til 8,21)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,645 (0,498 til 0,835)	
Sjúklingar sem höfðu ekki verið á meðferð með bevacizúmab, að undanskildum þeim sem höfðu einungis verið á viðbótarmeðferð (n (%))	371 (67,5%)	375 (67,9%)
Miðgildi heildarlifunar (95% CI) (mánuðir)	12,4 (11,17 til 13,54)	13,7 (12,71 til 16,03)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,766 (0,645 til 0,908)	
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (95% CI) mánuðir)	5,3 (4,50 til 5,55)	6,9 (6,24 til 7,20)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,777 (0,655 til 0,921)	

<sup>a</sup> ákvarðað samkvæmt IVRS

<sup>b</sup> Heildarlifun sjúklinga sem ætlunin var að meðhöndla, að undanskildum sjúklingum sem versnaði meðan á viðbótarmeðferð stóð eða innan 6 mánaða á viðbótarmeðferð sýndi fram á áhættuhlutfall (95% CI) 0,78 (0,68 til 0,90) [miðgildi heildarlifunar (95% CI) með lyfleysu/FOLFIRI 11,9 mánuðir (10,88 til 13,01) og með ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 mánuðir (12,68 til 15,44)].

Greiningar á öðrum hópum með tilliti til heildarlifunar og lifunar án versnunar sjúkdóms eftir aldri (<65; ≥65), kyni, meinvörpum einungis í lifur, sögu um háþrýsting fyrir rannsóknabyrjun, fjölda líffæra sem sjúkdómurinn náði til, sýndi betri meðferðarárangur hjá þeim sem fengu meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI samanborið við meðferð með lyfleysu/FOLFIRI.

Í undirhópagreiningu á heildarlifun kom fram ávinningur sem var í samræmi við heildarþýði, hjá sjúklingum <65 ára og ≥65 ára sem fengu meðferð með ZALTRAP/FOLFIRI.

Í VELOUR rannsókninni voru gerðar könnunargreiningar á lífmerkjum þar á meðal greining á stöðu stökkbreytinga RAS hjá 482 af 1.226 sjúklingum (n=240 aflibercept; 242 lyfleysa). Hjá sjúklingum með æxli þar sem RAS var af villigerð var áhættuhlutfall (95% CI) heildarlifunar 0,7 (0,5-1,0) með miðgildi heildarlifunar 16,0 mánuðir hjá sjúklingum á meðferð með aflibercepti og 11,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Samsvarandi gögn hjá sjúklingum með æxli með RAS stökkbreytingu sýndu áhættuhlutfall heildarlifunar 0,9 (0,7-1,2) með miðgildin 12,6 mánuðir fyrir aflibercept og 11,2 mánuðir fyrir lyfleysu. Þessi gögn eru könnunargögn og tölfræðilega milliverkanaprófið var ómarktækt (skortur á sönnunum fyrir misleitni í meðferðarárangri á milli undirhópa með villigerðar-RAS og stökkbreytingu í RAS).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfum um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ZALTRAP hjá öllum undirhópum barna með kirtilkrabbamein í ristli og endaparmi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Upplýsingar um lyfjahvörf sem fjallað er um hér fyrir neðan eru að miklu leyti fengnar úr þýðisgreiningum á upplýsingum um lyfjahvörf varðandi 1.507 sjúklinga með ýmsar tegundir krabbameins.

### Frásog

Í forklínískum æxlislíkönum var fylgni milli líffræðilega virkra skammta af aflibercepti og þeirra sem þurfti til þess að þéttni óbundins aflibercepts í blóði yrði umfram VEGF-bundið aflibercept. Þéttni VEGF-bundins aflibercepts í blóðrás hækkar með aflibercept skammti, þangað til mest af fyrirbyggjandi VEGF er bundið. Frekari aukning aflibercept skammts leiðir til skammtaháðrar aukninga á þéttni óbundins aflibercepts í blóði en einungis lítillar hækkunar á þéttni VEGF-bundins aflibercepts.

Sjúklingum er gefið ZALTRAP í skammtinum 4 mg/kg í bláæð á tveggja vikna fresti sem leiðir til þess að óbundið aflibercept verður meira en VEGF-bundið aflibercept.

Við ráðlagðan skammt, sem er 4 mg/kg á tveggja vikna fresti, verður þéttni óbundins aflibercepts nálægt jafnvægi í annarri meðferðarlootu, með nánast engri upphleðslu (upphleðsluhlutfall 1,2 við jafnvægi samanborið við fyrstu gjöf).

### Dreifing

Dreifingarrúmmál óbundins aflibercepts við jafnvægi er u.þ.b. 8 lítrar.

### Umbrot

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á umbrotum aflibercepts, þar sem það er prótein. Talið er að aflibercept brotni niður í lítil peptíð og einstakar amínósýrur.

### Brotthvarf

Óbundið aflibercept hverfur aðallega með bindingu við innrænt VEGF, sem veldur myndun óvirkrar fléttu. Eins og á við um önnur stór prótein er búist við að bæði óbundið og bundið aflibercept hverfi hægar á annan líffræðilegan hátt, t.d. með próteinkljúfandi niðurbroti.

Við skammta sem voru stærri en 2 mg/kg, var úthreinsun óbundins aflibercepts u.þ.b. 1,0 l/dag með 6 daga lokahelmingunartíma.

Prótein með háan sameindþunga skiljast ekki út um nýru, þess vegna er búist við lágmarksbrotthvarfi aflibercepts um nýru.

### Línulegt/ólínulegt samband

Í samræmi við markmiðlaða (target-mediated) lyfjadreifingu, er úthreinsun óbundins aflibercepts hraðari (ólínuleg) við skammta sem eru minni en 2 mg/kg, sennilega vegna mikillar sækni aflibercepts í innrænt VEGF. Línuleg úthreinsun sem kom fram við skammta frá 2 til 9 mg/kg er sennilega vegna mettanlegra líffræðilegra brotthvarfleidda eins og niðurbroti próteina.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Aldur hafði engin áhrif á lyfjahvörf óbundins aflibercepts.

#### *Kynþáttur*

Engin áhrif vegna kynþáttar komu fram í þýðisgreiningu.

#### *Kyn*

Kyn var mikilvægasta skýribreytan varðandi mun á milli einstaklinga á úthreinsun aflibercepts og rúmmáli, þar sem úthreinsun var 15,5% meiri og dreifingarrúmmál 20,6% stærra hjá körlum en konum. Þessi munur hefur ekki áhrif á útsetningu vegna skammta sem miðast við þyngd og ekki er þörf á skammtabreytingu vegna kyns.

#### *Líkamsþyngd*

Líkamsþyngd hafði áhrif á úthreinsun aflibercepts og dreifingarrúmmál, með 29% aukningu á úthreinsun aflibercepts hjá sjúklingum sem vega  $\geq 100$  kg.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar með ZALTRAP hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þýðisgreining sem gerð var með upplýsingum varðandi 1.507 sjúklingum með ýmsar

tegundir illkynja sjúkdóma sem fengu ZALTRAP með eða án krabbameinslyfjameðferð tók til 63 sjúklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>1,0 \times - 1,5 \times$  efri eðlileg mörk (ULN) og hvaða AST gildi sem var) og 5 sjúklingar með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>1,5 \times - 3 \times$  ULN og hvaða AST gildi sem var) fengu ZALTRAP meðferð. Hjá þessum sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi voru áhrif á úthreinsun aflibercepts engin. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín  $>3 \times$  ULN og hvaða AST gildi sem var).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar með ZALTRAP hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þýðisgreining var gerð með upplýsingum varðandi 1.507 sjúklingum með ýmsar tegundir illkynja sjúkdóma sem fengu ZALTRAP, með eða án krabbameinslyfjameðferðar. Í þessu þýði voru 549 sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi ( $CL_{CR}$  milli 50-80 ml/mín), 96 sjúklingar með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi ( $CL_{CR}$  milli 30-50 ml/mín) og 5 sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi ( $CL_{CR} <30$  ml/mín). Þessi þýðisgreining á lyfjahvörfum leiddi ekki í ljós klínískt mikilvægan mun á úthreinsun eða altækri útsetningu (AUC) óbundins aflibercepts hjá sjúklingum með miðlungsmikið til vægt skerta nýrnastarfsemi, við 4 mg/kg skammt af ZALTRAP, samanborið við heildarþýðið sem rannsakað var. Ekki er hægt að draga ályktanir varðandi sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi, þar sem fyrirbyggjandi gögn eru mjög takmörkuð. Hjá þeim fáu sjúklingum sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi var útsetning svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Eiturverkanir og lyfjafræðileg áhrif hjá dýrum

Gjöf aflibercepts í bláæð, vikulega/á tveggja vikna fresti í allt að 6 mánuði, hjá cynomolgus öpum leiddi til breytinga á beinum (áhrif á vaxtarlínur og ás- og jaðargrind beinagrindar), nefhol, nýru, eggjastokka og nýril. Flest frávika sem tengdust aflibercepti sáust við lægsta skammt sem prófaður var, sem samsvarar útsetningu í plasma sem er nálægt útsetningu hjá sjúklingum við meðferðarskammt. Flest áhrif vegna aflibercepts gengu til baka eftir 5 mánaða lyfjalaust tímabil, að undanskildum áhrifum á beinagrind og nefhol. Flest þessara tilvika voru talin tengjast lyfjafræðilegri virkni aflibercepts.

Gjöf aflibercepts leiddi til seinkunar á sárgræðslu hjá kanínum. Við fullþykktar skurð, með eða án brotnáms, dró aflibercept gjöf úr bandvefsvörum, nýmyndun æða, frumufjölgun/ endurnýjun húðþekju og togstyrkleika. Aflibercept hækkaði blóðþrýsting hjá nagdýrum með eðlilegan blóðþrýsting.

#### Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þessa að meta krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi áhrif aflibercepts.

#### Skerðing á frjósemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar með aflibercept hjá dýrum til að meta áhrif á frjósemi. Hins vegar benda niðurstöður rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta til þess að aflibercept geti skert æxlunargetu og frjósemi. Sýnt var fram á hömlun á starfsemi eggjastokka hjá kynþroska kvenkyns cynomolgus öpum. Jafnframt hætti tíðahringur þessara dýra að vera eðlilegur. Hjá kynþroska karlkyns cynomolgus öpum kom fram minnkaður hreyfanleiki sæðis og aukin tíðni formfræðlegra frávika sæðisfrumna. Það voru engin mörk varðandi útsetningu hjá sjúklingum með tilliti til þessara áhrifa. Þessi áhrif voru að fullu afturkræf 8-18 vikum eftir síðustu inndælingu.

#### Eiturverkanir á æxlun og þroska

Aflibercept hafði eiturverkanir á æxlun og vansköpunarvaldandi áhrif á fóstur, þegar það var gefið í bláæð, kanínum með fangi, á þriggja daga fresti á tímabili líffæramyndunar (meðgöngudagar 6 til 18) í skömmtum sem voru 1 til 15 sinnum stærri en skammtur fyrir menn, 4 mg/kg á tveggja vikna fresti. Áhrifin sem komu fram voru m.a. þyngdartap móðurdýrs, aukin tíðni fósturvisnunar og aukin tíðni vanskapana útvortis, á innri líffærum og beinagrind.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Súkrósi  
Natríumklóríð  
Natríumsítrattvíhýdrat  
Sítrónusýrueinhýdrat  
Pólýsorbit 20  
Tvíbasískt natríumfosfat heptahýdrat  
Einbasískt natríumfosfat einhýdrat  
Natríumhýdroxíð og/eða saltsýra (til að stilla sýrustig)  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða leysa en nefnt er í kafla 6.6., því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

#### Óopnuð hettuglös

3 ár

#### Eftir þynningu í innrennislispoka

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 2°C til 8°C og í 8 klst. við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota innrennislislausnina samstundis.

Ef hún er ekki notuð samstundis er geymslutími við notkun og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda og ætti undir eðlilegum kringumstæðum ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C nema, þynning hafi farið fram við staðlaðar og gildaðar smitgátaraðstæður.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Geymið í upprunalegum pakkingum til varnar gegn ljósi.

Sjá kafla 6.3. varðandi geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

- 4 ml þykkis í 5 ml stakskammta, gegnsæju bórsílfkat hettuglasi úr gleri (tegund I), lokað með tappa með brún, með smelluloki og innfelldum húðuðum innsiglisdiski. Pakking með 1 hettuglasi eða 3 hettuglösum.
- 8 ml þykkis í 10 ml stakskammta, gegnsæju bórsílfkat hettuglasi úr gleri (tegund I), lokað með tappa með brún með smelluloki og innfelldum húðuðum innsiglisdiski. Pakking með 1 hettuglasi.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

ZALTRAP er þykkni sem er sæft, laust við rotvarnarefni og veldur ekki hitahækkun og þess vegna á heilbrigðisstarfsfólk að undirbúa innrennslislausnina, samkvæmt reglum um örugga meðhöndlun og að viðhafðri smitgátartækni.

Eins og við á um öll lyf á að gæta varúðar við meðhöndlun ZALTRAP, með tilliti til útbúnaðar til varnar gegn mengun, persónuhlífa (t.d. hanskar) og verklagsreglna við undirbúning.

### Undirbúningur lausnar til innrennslis

- Skoðið ZALTRAP fyrir notkun. Innrennslisþykknið, lausnin á að vera tær og án agna.
- Miðað við þann skammt sem sjúklingurinn þarf á að draga upp nauðsynlegt magn af ZALTRAP þykkni úr hettuglasinu. Þörf getur verið á fleiri en 1 hettuglasi við undirbúning innrennslislausnarinnar.
- Þynnið þykknið, þannig að tilætlað rúmmál til innrennslis náist, með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð- eða 5% glúkósalausn til innrennslis. Styrk lokablöndu ZALTRAP lausnar til innrennslis á að halda innan 0,6 - 8 mg/ml af aflibercepti.
- Nota á innrennslispoka úr PVC sem inniheldur DEHP eða pólýólefín innrennslispoka.
- Fyrir lyfjagjöf á að skoða hvort lausnin inniheldur agnir eða er mislit. Ef vart verður við mislitun eða agnir á að farga blönduðu lausninni.
- ZALTRAP er í einnota hettuglasi. Stingið ekki aftur í hettuglasið eftir að stungið hefur verið í það einu sinni. Farga á öllu ónotuðu þykkni.

### Lyfjagjöf lausnar til innrennslis

Við gjöf þyntra ZALTRAP lausna á að nota innrennslissett með 0,2 míkron pólýetersúlfón síu.

Innrennslisettnin eiga að vera úr einhverju eftirtalinna efna:

- pólývínýlklóríð (PVC) sem inniheldur bis(2-etylhexýl) þalat (DEHP)
- PVC án DEHP sem inniheldur tríóktýl-timellit (TOTM)
- pólýprópýleni
- PVC fóðruðu með pólýetýleni
- pólýúretan

Alls ekki má nota síur úr pólývínýlidenflúoríði (PVDF) eða næloni.

### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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



## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. febrúar 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. september 2017

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>  
<http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu eru breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagæt eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

ZALTRAP 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
aflibercept

#### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt 4 ml hettuglas inniheldur 100 mg af aflibercepti (25 mg/ml).  
Eitt 8 ml hettuglas inniheldur 200 mg af aflibercepti (25 mg/ml).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig súkrósa, natríumklóríð, natríumsítrattvíhýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbat 20, tvíbasískt natríumfosfat heptahýdrat, einbasískt natríumfosfat einhýdrat, natríumhýdroxíð og/eða saltsýru og vatn fyrir stungulyf

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

100 mg/4 ml  
1 hettuglas  
3 hettuglös

200 mg/8 ml  
1 hettuglas

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Stakskammta hettuglas.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu til notkunar í bláæð. Má eingöngu nota eftir þynningu

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Geymsluþol eftir þynningu: sjá fylgiseðilinn.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

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

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.



**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**LÍMMIÐI Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

ZALTRAP 25 mg/ml sæft þykkni  
aflibercept  
Eingöngu til notkunar í bláæð.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

100 mg/4 ml  
200 mg/8 ml

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### ZALTRAP 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn aflibercept

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um ZALTRAP og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér ZALTRAP
3. Hvernig nota á ZALTRAP
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ZALTRAP
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um ZALTRAP og við hverju það er notað

##### Upplýsingar um ZALTRAP og hvernig það verkar

ZALTRAP inniheldur virka efnið aflibercept, sem er prótein sem verkar með því að hindra vöxt nýrra blóðæða innan æxlisins. Æxlið þarfnast næringar og súrefnis úr blóðinu til þess að geta vaxið. Með því að hamla vexti blóðæða hjálpar ZALTRAP til við að hægja á vexti æxlisins.

##### Við hverju ZALTRAP er notað

ZALTRAP er lyf sem er notað til meðferðar við langt gengnu krabbameini í ristli og endaparmi. Það er gefið í samsettri meðferð með öðrum lyfjum sem kallast krabbameinslyf, þ.m.t. 5-flúoróúracíli, fólínsýru og írínótekani.

#### 2. Áður en byrjað er að gefa þér ZALTRAP

##### Ekki má nota ZALTRAP

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aflibercepti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- í auga, þar sem lyfið getur valdið verulegum skaða.

Lesstu einnig fylgiseðil hinna lyfjanna (krabbameinslyfjanna) sem eru hluti af meðferðinni til þess að athuga hvort þau henti þér. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing hvort eitthvað sé því til fyrirstöðu að þú getir notað þessi lyf.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið ZALTRAP og meðan á meðferðinni stendur:

- ef upp koma einhver blæðingarvandamál eða ef þú færð blæðingu eftir meðferð (sjá kafla 4) eða ef þú finnur fyrir mjög mikilli þreytu, máttleysi, sundli eða ef breytingar verða á lit hægða. Ef blæðingin er alvarleg mun lækinn hætta ZALTRAP meðferð. Þetta er vegna þess að ZALTRAP getur aukið hættu á blæðingu.
- ef þú átt við munn- eða tannvandamál að stríða, svo sem slæma tannheilsu, tannholdssjúkdóm eða ef fyrirhuguð er tannúrtaka og einkum ef þú hefur áður fengið meðferð með bisfosfónötum (notað við eða fyrirbyggjandi við sjúkdómum í beinum). Greint hefur verið frá aukaverkun sem kallast

beindrep (skemmd í kjálkabeini) hjá krabbameinssjúklingum sem fá ZALTRAP. Þér getur verið ráðlagt að fara í skoðun hjá tannlækni áður en þú byrjar meðferð með ZALTRAP. Meðan á meðferð með ZALTRAP stendur skaltu viðhalda góðri munnhirðu (þ.m.t. reglulegri tannburstun) og fara reglulega í skoðun hjá tannlækni. Ef þú ert með gervitennur skaltu ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú hefur einnig fengið eða færð bisfosfónöt í bláæð á að forðast tannmeðferðir eða tannaðgerðir (t.d. tannúrtöku). Láttu lækinn vita um tannmeðferðina og láttu tannlækinn vita að þú sért í meðferð með ZALTRAP. Hafðu tafarlaust samband við lækinn og tannlækinn, ef þú finnur fyrir vandamálum í munni eða tönnum meðan á meðferð stendur sem og eftir meðferð með ZALTRAP, eins og tannlosi, verk eða bólgu, sárum sem gróa ekki eða vessar úr, þar sem þetta getur verið merki um beindrep í kjálka.

- ef þú ert með sjúkdóm sem veldur bólgu í meltingarvegi, t.d. sýkingu í pokum í þarmavegg (kallast sarpbólga), magasár eða sáraristilbólgu. Það er vegna þess að ZALTRAP getur aukið hættu á að göt myndist í þarmavegg. Ef slíkt gerist mun lækinn hætta meðferð með ZALTRAP.
- ef þú ert með óeðlilega tengingu, eins konar rör eða göng, milli innri líffæra og húðar eða annarra vefja (kallað fistill). Ef slík tenging eða göng myndast meðan á meðferðinni stendur mun lækinn hætta ZALTRAP meðferð.
- ef þú ert með háan blóðþrýsting. ZALTRAP getur hækkað blóðþrýsting (sjá kafla 4) og lækinn þarf að fylgjast með blóðþrýstingnum og hugsanlega aðlaga skammt blóðþrýstingslyfja eða ZALTRAP. Þess vegna mikilvægt að segja læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef þú ert með aðra kvilla sem tengist hjarta, þar sem þeir geta versnað af völdum háþrýstings.
- ef þú ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg.
- ef þú finnur fyrir mæði (andþyngslum) þegar þú reynir á þig eða þegar þú leggst niður, mikilli þreytu eða þrota á fótum sem getur verið merki um hjartabilun.
- ef þú færð einkenni blóðtappa (sjá kafla 4). Einkenni blóðtappa geta verið mismunandi eftir því hvar hann kemur fram (t.d. í lungum, fótlegg, hjarta eða heila), þau geta m.a. verið brjóstverkur, hósti, mæði eða öndunarerfiðleikar. Önnur einkenni geta m.a. verið þroti á öðrum eða báðum fótleggjum, verkur eða eymsli í öðrum eða báðum fótleggjum, mislitun og hiti í húð á viðkomandi fótlegg eða áberandi bláæðar. Einkenni hans geta líka verið skyndilegur dofi eða slappleikatilfinning í andliti, hand- eða fótleggjum. Önnur einkenni eru m.a. ringlun, sjóntruflanir, erfiðleikar með samhæfingu við gang, talerfiðleikar eða þvoglumæli. Ef þú færð eitthvert þessara einkenna skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn, þar sem hann gæti viljað meðhöndla einkennin eða hætta ZALTRAP meðferð.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm (prótein í þvagi), þar sem lækinn mun fylgjast með nýrnastarfsemi og gæti þurft að aðlaga ZALTRAP skammtinn.
- ef hvítu blóðkornin eru of fá. ZALTRAP getur fækkað hvítum blóðkornum í blóði og lækinn mun fylgjast með fjölda hvítra blóðkorna og hugsanlega gefa þér viðbótarlyf til þess að auka fjölda þeirra. Ef fjöldi hvítra blóðkorna er lítill gæti lækinn þurft að fresta meðferðinni.
- ef þú færð slæman eða langvarandi niðurgang, ógleði eða uppköst – slíkt getur valdið alvarlegu vökvatapi (ofþornun). Lækinn gæti þurft að veita meðferð með öðrum lyfjum og/eða vökvagjöf í æð.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmi. Alvarleg ofnæmisviðbrögð geta komið fram meðan á ZALTRAP meðferð stendur (sjá kafla 4). Lækinn gæti þurft að veita þér lyfjameðferð eða hætta ZALTRAP meðferð.

- ef tönn hefur verið dregin úr þér eða ef þú hefur gengist undir einhvers konar skurðaðgerð á síðustu 4 vikum eða ef skurðaðgerð, tannúrdráttur eða lækniadaðgerð er fyrirhuguð eða ef þú ert með sár eftir skurðaðgerð sem ekki er gróid. Læknirinn mun stöðva meðferðina tímabundið, fyrir og eftir skurðaðgerð.
- ef þú hefur fengið krampakast (flog). Ef þú finnur fyrir breytingum á sjón eða finnur fyrir ringlun er hugsanlegt að læknirinn hætti ZALTRAP meðferðinni.
- ef þú ert 65 ára eða eldri og færð niðurgang, sundl, máttleysi, þyngdartap eða alvarlegt vökvatap (kallað ofþornun). Læknirinn þarf að fylgjast náið með þér.
- ef geta þín til daglegra athafna er takmörkuð eða hefur versnað við meðferðina. Læknirinn þarf að fylgjast náið með þér.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ráðfæra þig við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið ZALTRAP og meðan á meðferðinni stendur.

Meðan á meðferðinni stendur mun læknirinn senda þig í ýmsar rannsóknir til þess að fylgjast með líkamsstarfsemi og verkun lyfsins. Þetta geta m.a. verið blóð- og þvagrannsóknir, röntgen-myndataka eða önnur myndgreining og/eða rannsóknir.

ZALTRAP er gefið með dreypi (innrennsli) í bláæð til meðferðar við langt gengnu krabbameini í ristli eða endaparmi. ZALTRAP má ekki dæla í auga, þar sem það getur valdið verulegum skaða á auganu.

### **Börn og unglingar**

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun.

### **Notkun annarra lyfja samhliða ZALTRAP**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ. á m. lyf sem fengin eru án lyfseðils eða náttúrulyf.

### **Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi**

Ekki má nota ZALTRAP á meðgöngu nema læknirinn ákveði að ávinningur fyrir konuna vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir hana eða ófætt barnið.

Ef þú ert kona á barneignaraldri skaltu nota örugga getnaðarvörn (sjá nánar í kaflanum hér fyrir neðan „Getnaðarvarnir“ um getnaðarvarnir fyrir karla og konur). Lyfið getur valdið ófædda barninu skaða þar sem það getur komið í veg fyrir myndun nýrra æða.

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þér er gefið þetta lyf ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólk.

ZALTRAP getur haft áhrif á frjósemi hjá konum og körlum. Leitaðu ráða hjá læknum ef barneignir eru fyrirhugaðar.

### **Getnaðarvarnir**

Konur á barneignaraldri og karlmenn eiga að nota örugga getnaðarvörn:

- meðan á ZALTRAP meðferð stendur og
- í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferðinni lýkur.

### **Akstur og notkun véla**

Þú gætir fengið aukaverkanir sem hafa áhrif á sjónina eða viðbragðsflýti. Ef þetta gerist skaltu hvorki aka né nota nokkurt verkfæri eða vélar.

### **ZALTRAP inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur allt að 22 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 1,1% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

### **3. Hvernig nota á ZALTRAP**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur með reynslu af notkun krabbameinslyfja mun gefa þér ZALTRAP. Lyfið er gefið sem dreypi (innrennsli) í bláæð. ZALTRAP má ekki dæla í auga þar sem það getur valdið verulegum skaða á auganu.

Þynna verður lyfið áður en það er gefið. Með þessum fylgiseðli fylgja hagnýtar upplýsingar um meðhöndlun og gjöf ZALTRAP, fyrir lækna, lyfjafræðinga og hjúkrunarfræðinga sem nota lyfið.

#### **Hversu mikið og hversu oft muntu fá lyfið**

- Innrennslið tekur 1 klst.
- Venjulega fær fólk innrennsli einu sinni á 2 vikna fresti.
- Ráðlagður skammtur er 4 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar. Læknirinn mun ákveða réttan skammt fyrir þig.
- Læknirinn ákveður hversu oft þér verður gefið lyfið og hvort breyta þurfi skammti.

Þér verður gefið ZALTRAP ásamt öðrum krabbameinslyfjum, þ.m.t. 5-flúoróúracíl, fólínsýru og írínótekan. Læknirinn mun ákveða viðeigandi skammta hinna krabbameinslyfjanna.

Meðferðinni verður haldið áfram eins lengi og læknirinn telur að þú hafir ávinning af henni og aukaverkanirnar eru ásættanlegar.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist ekki hjá öllum. Aukaverkanirnar sem eru taldar upp hér fyrir neðan komu fram þegar ZALTRAP var gefið í samsettri krabbameinslyfjameðferð.

#### **Alvarlegar aukaverkanir**

**Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú færð einhverjar eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir – þú gætir þurft á bráðri læknismeðferð að halda:**

- **Blæðing: Mjög algeng aukaverkun** (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) – þ.m.t. blæðing úr nefi en getur einnig verið alvarleg blæðing í meltingarvegi og annars staðar í líkamanum, sem getur verið banvæn. Einkennin geta m.a. verið mikil þreyta, máttleysi og/eða sundl eða breytingar á lit hægða.
- **Verkur í munni, tönnum og/eða kjálka, bólga eða sár sem gróa ekki í munni eða kjálka, útferð, dofi eða tilfinning um þyngsl í kjálka eða tannlos: Sjaldgæf aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – Þessi einkenni geta verið merki um skemmd í kjálka (beindrep). Segðu læknum eða tannlæknum tafalaust frá því ef þú finnur fyrir þessum einkennum meðan á meðferð með ZALTRAP stendur eða eftir að henni lýkur.
- **Göt í meltingarvegi** (einnig kallað rof í meltingarvegi): **Sjaldgæf aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – þetta eru göt í maga, vélinda, görnum eða ristli. Þetta getur verið banvænt. Einkennin geta m.a. verið kviðverkur, uppköst, hiti eða kuldahröllur.

- **Tengingar eða göng í líkamanum, milli innri líffæra og húðar eða annarra vefja** (kallað fistill): **Algeng aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) – þessi óeðlilegu göng geta t.d. myndast milli meltingarvegar og húðar. Stundum, eftir því hvar göngin eru, getur komið óeðlileg útferð frá þeim. Ef þú ert ekki viss skaltu hafa samband við lækinn.
- **Hár blóðþrýstingur** (háþrýstingur): **Mjög algeng aukaverkun** (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) – háþrýstingur getur komið fram eða aukist. Ef ekki næst stjórn á blóðþrýstingi getur hann valdið heilaslagi, hjarta og nýrnasjúkdómum. Læknirinn ætti að fylgjast reglulega með blóðþrýstingnum allt meðferðartímabilið.
- **Hjartabilun: Sjaldgæf aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) - einkenni geta m.a. verið mæði þegar þú liggur eða reynir á þig, mikil þreyta eða þroti á fótum.
- **Stífla í slagæðum vegna blóðtappa** (einnig kallað segarek í slagæð): **Algeng aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) – þetta getur leitt til heilaslags eða hjartaáfalls. Einkennin geta m.a. verið brjóstverkur eða þyngsli fyrir brjósti, skyndilegur dofi eða máttleysistilfinning í andliti, hand- eða fótleggjum. Önnur einkenni eru m.a. ringlun, sjóntruflanir, erfiðleikar með gang, samhfingingu eða jafnvægi eða erfiðleikar með mál eða þvoglumæli.
- **Stífla í bláæðum vegna blóðtappa** (einnig kallað segarek í bláæð): **Algeng aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) – þetta getur m.a. verið blóðtappi í lungum eða fótleggjum. Einkennin geta m.a. verið brjóstverkur, hósti, mæði, öndunarerfiðleikar eða blóðhósti. Önnur einkenni eru m.a. þroti á öðrum eða báðum fótleggjum, verkur eða eymsli í öðrum eða báðum fótleggjum þegar staðið er eða gengið, hiti í húð á viðkomandi fótlegg, roði eða mislitun á húð eða áberandi bláæðar á viðkomandi fótlegg.
- **Prótein í þvagi** (kallað próteinmiga): **Mjög algeng aukaverkun** (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) – þetta sést mjög oft í þvagrannsóknnum. Þetta getur haft í för með sér þrota á fótum eða um allan líkamann og getur verið tengt nýrnasjúkdómi.
- **Of fá hvít blóðkorn** (kallað daufkyrningafæð): **Mjög algeng aukaverkun** (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) – þetta getur valdið alvarlegum sýkingum. Læknirinn lætur gera blóðrannsóknir reglulega, út allt meðferðartímabilið, til þess að fylgjast með fjölda hvítra blóðkorna. Hann gæti hugsanlega ávísað lyfi sem nefnist „G-CSF“ til þess að koma í veg fyrir fylgikvilla, ef hvítu blóðkornin eru of fá. Einkenni sýkingar geta verið hiti, hrollur, hósti, sviði við þvaglát eða vöðvaverkir. Þú skalt mæla líkamshitann oft meðan á meðferð með þessu lyfi stendur.
- **Niðurgangur og vökvaskortur: MJÖG algeng aukaverkun** er niðurgangur (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) og **algeng aukaverkun** er vökvaskortur (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) slæmur niðurgangur og uppköst geta valdið of miklu vökvatapi (ofþornun) og blóðsaltatapi. Einkenni geta m.a. verið sundl, sérstaklega þegar staðið er upp úr sitjandi stöðu. Þú gætir þurft að fara á sjúkrahús til meðferðar. Læknirinn gæti gefið þér lyf til þess að stöðva niðurganginn eða uppköstin eða til meðferðar við þeim.
- **Ofnæmisviðbrögð: Algeng aukaverkun** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) – þau geta komið fram innan fárra mínútna eftir innrennsli. Einkenni ofnæmisviðbragða geta verið útbrot eða kláði, hörundsroði, sundl eða yfirliðstilfinning, mæði, þyngsli fyrir brjósti eða þrengsli í hálsi eða þroti í andliti. Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú færð eitthvert þessara einkenna meðan á innrennsli ZALTRAP stendur eða skömmu eftir að því lýkur.



- **Sár gróa hægt eða alls ekki: Sjaldgæf aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – sár gróa illa eða haldast ekki lokuð eða sár sem var gróið opnast aftur. Læknirinn mun stöðva meðferð með lyfinu í að minnsta kosti 4 vikur áður en skurðaðgerð er fyrirhuguð og þangað til skurðasárið er að fullu gróið.
- **Aukaverkun á miðtaugakerfið** (kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni): **Sjaldgæf aukaverkun** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – einkennin geta m.a. verið höfuðverkur, breytingar á sjón, ringlun eða krampar með eða án háþrýstings.

Hafðu samstundi samband við lækninn ef einhver ofangreindra aukaverkana kemur fram.

#### **Meðal annarra aukaverkana eru:**

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðkorna (hvítornafæð)
- fækkun ákveðinna blóðfrumna sem eiga þátt í storknun blóðs (blóðflagnafæð)
- minnkuð matarlyst
- höfuðverkur
- blóðnasir
- breytingar á röddinni, t.d. hæsi
- öndunarerfiðleikar
- sársaukafull sár í munni
- magaverkur
- þroti og dofi í höndum og fótum sem kemur fram við krabbameinslyfjameðferð (kallað handa-fóta heilkenni)
- þreytu- eða máttleysistilfinning
- þyngdartap
- nýrnakvilli með hækkun kreatíníns (mælikvarði á nýrnastarfsemi)
- lifrarkvilli með hækkun lifrarensíma.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þvagfærasýking
- bólga í nefi og efri hluta koks
- verkur í munni og koki
- nefrennsli
- gylliniæð, blæðing eða verkur við endaparm
- bólga í munni
- tannverkur
- breytingar á húðlit.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- aukið prótein í þvagi, aukið kólesteról í blóði og þroti vegna vökvasöfnunar (bjúgur) (einnig kallað nýrungaheilkenni)
- blóðstorknun í örtiltum æðum (einnig kallað blóðstorku-smáæðakvilli).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar).

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á ZALTRAP

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðum og á límmiða hettuglassins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Upplýsingar um geymslu og tíma sem má nota ZALTRAP eftir að það hefur verið þynnt og er tilbúið til notkunar er að finna í „Hagnýtar upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk um undirbúning og meðhöndlun ZALTRAP 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausnar“.

Notið ekki ZALTRAP ef einhverjar agnir eða mislitun eru til staðar í lyfinu í hettuglasinu eða innrennslispokanum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### ZALTRAP inniheldur

- Virka efnið er aflibercept. Einn ml þykkni inniheldur 25 mg af aflibercepti. Eitt hettuglas með 4 ml af þykkni inniheldur 100 mg af aflibercepti. Eitt hettuglas með 8 ml hettuglas af þykkni inniheldur 200 mg af aflibercepti.
- Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, natríumklóríð, natríumsítrattvíhýdrat, sítrónusýrueinhýdrat, pólýsorbat 20, tvíbasískt natríumfosfat heptahýdrat, einbasískt natríumfosfat einhýdrat, natríumhýdroxíð og/eða saltsýra (til að stilla sýrustig) og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti ZALTRAP og pakkningastærðir

ZALTRAP er innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni). Þykknið er tær, litlaus til fölgul lausn.

- 4 ml þykkni í 5 ml stakskammta, gegnsæju bórsílikat hettuglasi úr gleri (tegund I), lokað með tappa með brún, með smelluloki og innfelldum húðuðum innsiglisdiski. Pakking með 1 hettuglasi eða 3 hettuglösum.
- 8 ml þykkni í 10 ml stakskammta, gegnsæju bórsílikat hettuglasi úr gleri (tegund I), lokað með tappa með brún með smelluloki og innfelldum húðuðum innsiglisdiski. Pakking með 1 hettuglasi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi  
Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frakkland

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

**Sverige**

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

-----

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

## **HAGNÝTAR UPPLÝSINGAR FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSFÓLK UM UNDIRBÚNING OG MEÐHÖNDLUN ZALTRAP 25 mg/ml INNRENSLISÞYKKNIS, LAUSNAR.**

Þessar upplýsingar eru til viðbótar upplýsingum í kafla 3 og 5 fyrir notandann. Mikilvægt er að þú lesir allar upplýsingarnar um verklagsreglur, áður en þú undirbýrð innrennslislausnina.

ZALTRAP er þykkni sem er sæft, laust við rotvarnarefni og veldur ekki hækkun líkamshita og þess vegna á heilbrigðisstarfsfólk að undirbúa innrennslislausnina, samkvæmt reglum um örugga meðhöndlun og að viðhafðri smitgátartækni.

Eins og við á um öll lyf á að gæta varúðar við meðhöndlun ZALTRAP, með tilliti til útbúnaðar til varnar gegn mengun, persónuhlífa (t.d. hanskar) og verklagsregla við undirbúning.

### Undirbúningur lausnar til innrennslis

- Skoðið ZALTRAP hettuglasið fyrir notkun. Innrennslisþykknið, lausnin á að vera tær og án agna.
- Miðað við þann skammt sem sjúklingurinn þarf á að draga upp nauðsynlegt magn af ZALTRAP þykkni úr hettuglasinu. Þörf getur verið á fleiri en einu hettuglasi við undirbúning innrennslislausnarinnar.
- Þynnið þykknið, þannig að tilætlað rúmmál til innrennslis náist, með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn til innrennslis. Styrk lokablöndu ZALTRAP lausnar til innrennslis á að halda innan 0,6 mg/ml til 8 mg/ml af aflibercepti.
- Nota á innrennslispoka úr PVC sem inniheldur DEHP eða pólýólefm innrennslispoka.
- Fyrir lyfjagjöf á að skoða hvort þynnta lausnin inniheldur agnir eða er mislit. Ef vart verður við mislitun eða agnir á að farga blönduðu lausninni.
- ZALTRAP er í einnota hettuglasi. Stingið ekki aftur í hettuglasið eftir að stungið hefur verið í það einu sinni. Farga á öllu ónotuðu þykkni.

### Geymsluþol eftir þynningu í innrennslispoka

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 2°C til 8°C og í 8 klst. við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota innrennslislausnina samstundis.

Ef hún er ekki notuð samstundis er geymslutími við notkun og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda og ætti undir eðlilegum kringumstæðum ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C nema þynning hafi farið fram við staðlaðar og gildaðar smitgátaraðstæður.

### Aðferð við lyfjagjöf

ZALTRAP má eingöngu gefa með innrennslis í bláæð á 1 klst. Vegna hás osmólalstyrks (1000 mOsmól/kg) ZALTRAP þykknis má ekki gefa óþynnt ZALTRAP þykkni með innspýtingu í æð eða sem hleðsluskammt. ZALTRAP má ekki gefa sem inndælingu í glerhlaup (sjá kafla 2 í fylgiseðli).

Hvert hettuglas með innrennslisþykkni, lausn er eingöngu einnota (stakur skammtur).

Við gjöf þynntra ZALTRAP lausna á að nota innrennslissett með 0,2 míkron pólýetersúlfón síu.

Innrennslissettin eiga að vera úr einhverju eftirtalinna efna:

- pólývínýlklóríð (PVC) sem inniheldur bis(2-etylhexýl) þalat (DEHP)
- PVC án DEHP sem inniheldur tríóktýl-timellit (TOTM)
- pólýprópýleni
- PVC fóðruðu með pólýetýleni
- pólýúretani

Ekki má nota síur úr pólývínýlidenflúoríði (PVDF) eða næloni.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.