

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZALTRAP 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 25 mg aflibercept*.

Eén injectieflacon van 4 ml concentraat bevat 100 mg aflibercept.

Eén injectieflacon van 8 ml concentraat bevat 200 mg aflibercept.

* Aflibercept wordt geproduceerd in een Chinese hamster ovarium (CHO) K-1 zoogdierenexpressiesysteem door DNA-recombinatietechniek.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke flacon met 4 ml bevat 0,484 mmol natrium, wat overeenkomt met 11,118 mg natrium en een flacon met 8 ml bevat 0,967 mmol natrium, wat overeenkomt met 22,236 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Het concentraat is een heldere kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ZALTRAP, in combinatie met irinotecan/5-fluorouracil/folinezuur (FOLFIRI) chemotherapie, is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met gemetastaseerde colorectale kanker (MCRC) die resistent is tegen of progressie vertoont na een oxaliplatine-bevattend behandelingschema.

4.2 Dosering en wijze van toediening

ZALTRAP moet toegediend worden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische geneesmiddelen.

Dosering

De aanbevolen dosis ZALTRAP, toegediend als een intraveneuze infusie van 1 uur, is 4 mg/kg lichaamsgewicht, gevolgd door het FOLFIRI-schema. Dit wordt beschouwd als één behandelingscyclus.

Het FOLFIRI-schema dat gebruikt moet worden, is irinotecan 180 mg/m² intraveneuze infusie gedurende 90 minuten en folinezuur (dl racemisch) 400 mg/m² intraveneuze infusie gedurende 2 uur gelijktijdig op dag 1 met behulp van een Y-lijn, gevolgd door 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² intraveneuze bolus, gevolgd door 5-FU 2400 mg/m² continue intraveneuze infusie gedurende 46 uur.

De behandelingscyclus wordt om de 2 weken herhaald.

De behandeling met ZALTRAP moet voortgezet worden tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Dosisaanpassing

ZALTRAP moet gestopt worden in geval van (zie rubriek 4.4):

- ernstige bloeding
- gastro-intestinale (GI) perforatie
- fistelvorming
- hypertensie die niet voldoende onder controle is met een antihypertensieve therapie of optreden van een hypertensieve crisis of hypertensieve encefalopathie
- hartfalen en een verlaagde ejectiefractie
- arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE)
- graad 4 veneuze trombo-embolische voorvallen (inclusief longembolie)
- nefrotisch syndroom of trombotische microangiopathie (TMA)
- ernstige overgevoelighedsreacties (inclusief bronchospasme, dyspnoe, angio-oedeem en anafylaxie) (zie rubriek 4.3 en 4.4)
- verstoorde wondgenezing die een medische interventie vereist
- ‘posterior reversible encephalopathy syndrome’ (PRES) (ook bekend als het reversibele posterieure-leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS)).

ZALTRAP moet tijdelijk, gedurende minstens 4 weken, onderbroken worden vóór een electieve ingreep (zie rubriek 4.4):

ZALTRAP/FOLFIRI Uitstel van de behandeling of dosisaanpassing	
Neutropenie of trombocytopenie (zie rubriek 4.4 en 4.8)	De toediening van ZALTRAP/FOLFIRI moet uitgesteld worden totdat het aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bedraagt of het aantal bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$ bedraagt.
Febriele neutropenie of neutropenische sepsis	De dosis irinotecan moet in de volgende cycli met 15-20% verlaagd worden. In geval van recidief moeten de dosissen 5-FU bolus en infusie bijkomend met 20% verlaagd worden in de volgende cycli. In geval van recidief na dosisverlagingen van irinotecan en 5-FU kan een dosisverlaging van ZALTRAP tot 2 mg/kg overwogen worden. Het gebruik van granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) mag overwogen worden.
Lichte tot matige overgevoelighedsreacties op ZALTRAP (inclusief flushing, huiduitslag, urticaria en pruritus) (zie rubriek 4.4)	De infusie moet tijdelijk onderbroken worden totdat de reactie verdwenen is. Een behandeling met corticosteroïden en/of antihistaminica kan gebruikt worden indien klinisch aangewezen. Een voorbehandeling met corticosteroïden en/of antihistaminica kan overwogen worden in de volgende cycli.
Ernstige overgevoelighedsreacties (inclusief bronchospasme, dyspnoe, angio-oedeem en anafylaxie) (zie rubriek 4.3 en 4.4)	ZALTRAP/FOLFIRI moet stopgezet worden en een aangepaste medische behandeling moet toegediend worden.
ZALTRAP Uitstel van de behandeling en dosisaanpassing	
Hypertensie	ZALTRAP moet tijdelijk onderbroken worden totdat de

(zie rubriek 4.4)	hypertensie onder controle is. In geval van medisch significant of ernstig recidief van hypertensie, ondanks optimale behandeling, moet ZALTRAP onderbroken worden tot de hypertensie onder controle is en voor de volgende cycli moet de dosis worden verlaagd tot 2 mg/kg.
Proteïnurie (zie rubriek 4.4)	ZALTRAP moet onderbroken worden als de proteïnurie ≥ 2 gram per 24 uur en mag hervat worden als de proteïnurie < 2 gram per 24 uur. In geval van recidief moet de behandeling onderbroken worden totdat de proteïnurie < 2 gram per 24 uur bedraagt en daarna moet de dosis verlaagd worden tot 2 mg/kg.
FOLFIRI Dosisaanpassing indien gebruikt in combinatie met ZALTRAP	
Ernstige stomatitis en palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom	De dosissen 5-FU bolus en infusie moeten met 20% verlaagd worden.
Ernstige diarree	De dosis irinotecan moet met 15-20% verlaagd worden. Als ernstige diarree terugkeert bij een volgende cyclus, moeten de 5-FU bolus- en infusiedosissen eveneens met 20% verlaagd worden. Als met beide dosisverlagingen ernstige diarree aanhoudt, moet FOLFIRI stopgezet worden. Een behandeling met antidiarroïca en rehydratie kan gebruikt worden, indien nodig.

Voor bijkomende toxiciteiten gerelateerd aan irinotecan, 5-FU of folinezuur, zie de huidige respectievelijke samenvatting van de productkenmerken.

Speciale populaties

Ouderen

In de pivotale MCRC-studie was 28,2% van de patiënten ≥ 65 en < 75 jaar en 5,4% van de patiënten was ≥ 75 jaar. Er is geen dosisaanpassing van ZALTRAP nodig bij oudere patiënten.

Leverfunctiestoornis

Er werden geen formele studies met ZALTRAP uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De klinische gegevens suggereren dat er geen verandering in de dosis aflibercept nodig is bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van aflibercept bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Er werden geen formele studies met ZALTRAP uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De klinische gegevens suggereren dat er geen verandering in de aanvangsdosis nodig is bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. Er zijn zeer beperkte gegevens bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis; derhalve moeten deze patiënten met voorzichtigheid behandeld worden.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van ZALTRAP bij pediatrische patiënten voor de indicatie gemetastaseerde colorectale kanker.

Wijze van toediening

ZALTRAP moet uitsluitend toegediend worden via intraveneuze infusie gedurende een periode van 1 uur. Vanwege de hyperosmolaliteit (1000 mOsmol/kg) van het ZALTRAP-concentraat mag het onverdunde ZALTRAP-concentraat niet toegediend worden als een intraveneuze shot of bolus. ZALTRAP mag niet toegediend worden als een intravitreale injectie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Elke injectieflacon concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan het gebruik of de toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening en over infusiesets voor toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen.

Oftalmologisch/intravitreaal gebruik vanwege de hyperosmotische eigenschappen van ZALTRAP (zie rubriek 4.4).

Voor contra-indicaties gerelateerd aan de componenten van FOLFIRI (irinotecan, 5-FU en folinezuur), zie de huidige respectievelijke samenvatting van de productkenmerken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingen

Bij patiënten die behandeld werden met aflibercept, werd een verhoogd risico op bloedingen, inclusief ernstige en soms fatale hemorragische voorvallen, gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten gecontroleerd worden op klachten en symptomen van GI-bloedingen en andere ernstige bloedingen. Aflibercept mag niet toegediend worden aan patiënten met een ernstige bloeding (zie rubriek 4.2).

Trombocytopenie werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema. Monitoring van het bloedbeeld (CBC) met bloedplaatjes wordt aanbevolen in het begin, voor het starten van elke cyclus van aflibercept, en indien klinisch noodzakelijk. De toediening van het ZALTRAP/FOLFIRI-schema moet uitgesteld worden totdat het aantal bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$ bedraagt (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale perforatie

GI-perforatie inclusief fatale GI-perforatie werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met aflibercept (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten gecontroleerd worden op klachten en symptomen van GI-perforatie. De behandeling met aflibercept moet gestopt worden bij patiënten bij wie een GI-perforatie ontstaat (zie rubriek 4.2).

Fistelvorming

Bij patiënten die behandeld werden met aflibercept, trad fistelvorming op in en buiten het maag-darmkanaal (zie rubriek 4.8).

De behandeling met aflibercept moet gestopt worden bij patiënten bij wie een fistel ontstaat (zie rubriek 4.2).

Hypertensie

Een verhoogd risico op graad 3-4 hypertensie (inclusief hypertensie en één geval van essentiële hypertensie) werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema (zie rubriek 4.8).

Vooraf bestaande hypertensie moet voldoende onder controle zijn voordat de behandeling met aflibercept wordt gestart. Als de hypertensie niet voldoende onder controle is, mag de behandeling met aflibercept niet ingesteld worden. Het wordt aanbevolen om de bloeddruk om de twee weken te controleren, inclusief voor elke toediening of als het klinisch aangewezen is tijdens de behandeling met aflibercept. In geval van hypertensie tijdens de behandeling met aflibercept, moet de bloeddruk onder controle gehouden worden met een aangepaste antihypertensieve behandeling en regelmatig gecontroleerd worden. Bij medisch significant of ernstig recidief van hypertensie, ondanks optimale behandeling, moet aflibercept gestopt worden totdat de hypertensie onder controle is en de dosis aflibercept moet verlaagd worden tot 2 mg/kg tijdens de volgende cycli. Aflibercept moet permanent stopgezet worden als de hypertensie niet voldoende behandeld kan worden met een aangepaste antihypertensieve behandeling of aflibercept-dosisverlaging, of als een hypertensieve crisis of hypertensieve encefalopathie optreedt (zie rubriek 4.2).

Hypertensie kan een onderliggende cardiovasculaire aandoening verergeren. Voorzichtigheid is vereist bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significante cardiovasculaire aandoening zoals een coronaire hartziekte, of congestief hartfalen met ZALTRAP. Patiënten met NYHA-klasse III of IV congestief hartfalen mogen niet behandeld worden met ZALTRAP.

Aneurysma's en arteriële dissecties

Het gebruik van remmers van de VEGF-route bij patiënten met of zonder hypertensie kan de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met <productnaam> wordt gestart, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma.

Hartfalen en een verlaagde ejectiefractie

Hartfalen en een verlaagde ejectiefractie zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met ZALTRAP. Baseline en periodieke evaluaties van de linkerventrikelfunctie dienen overwogen te worden wanneer de patiënt ZALTRAP krijgt. Patiënten zouden gecontroleerd moeten worden op signalen en symptomen van hartfalen en een verlaagde ejectiefractie. Staak het gebruik van ZALTRAP bij patiënten bij wie hartfalen en een verlaagde ejectiefractie ontstaan.

Trombotische en embolische voorvallen

Arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE)

Bij patiënten die behandeld werden met aflibercept, werden ATE (inclusief TIA (transiënte ischemische aanval), cerebrovasculair accident, angina pectoris, intracardiale trombus, myocardinfarct, arteriële embolie en ischemische colitis) waargenomen (zie rubriek 4.8).

De behandeling met aflibercept moet gestopt worden bij patiënten die een ATE ontwikkelen (zie rubriek 4.2).

Veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE)

Bij patiënten die behandeld werden met aflibercept, werden VTE inclusief diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (zelden fataal) gemeld (zie rubriek 4.8).

ZALTRAP moet gestopt worden bij patiënten met levensbedreigende (Graad 4) trombo-embolische voorvallen (inclusief longembolie) (zie rubriek 4.2). Patiënten met Graad 3 DVT moeten behandeld worden met anticoagulantia zoals klinisch aangewezen en de behandeling met aflibercept moet voortgezet worden. In geval van recidief ondanks aangepaste anticoagulatie, moet de behandeling met aflibercept gestopt worden. Patiënten met trombo-embolische voorvallen Graad 3 of lager moeten strikt opgevolgd worden.

Proteïnurie

Bij patiënten die behandeld werden met aflibercept, werden ernstige proteïnurie, nefrotisch syndroom en trombotische microangiopathie (TMA) waargenomen (zie rubriek 4.8).

Voor elke toediening van aflibercept moet de proteïnurie gecontroleerd worden aan de hand van urine-analyse met dipsticks en/of de urinaire proteïne-creatinine ratio (UPCR) op het ontstaan of verergering van proteïnurie. Patiënten met een dipstick $\geq 2+$ voor eiwitten of een UPCR >1 of een proteïne/creatinine ratio (PCR) >100 mg/mmol moeten een 24-uurs urine verzameling ondergaan.

De toediening van aflibercept moet onderbroken worden bij ≥ 2 gram proteïnurie/24 uur en mag hervat worden als de proteïnurie <2 gram/24 uur is. In geval van recidief moet de toediening onderbroken worden totdat de proteïnurie <2 gram/24 uur is en daarna moet de dosis verlaagd worden tot 2 mg/kg. De behandeling met aflibercept moet gestopt worden bij patiënten die een nefrotisch syndroom of TMA ontwikkelen (zie rubriek 4.2).

Neutropenie en neutropenische complicaties

Een hogere incidentie van neutropenische complicaties (febriele neutropenie en neutropenische infectie) werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema (zie rubriek 4.8).

Monitoring van het bloedbeeld (CBC) met differentiële telling wordt aanbevolen in het begin en voor het starten van elke cyclus van aflibercept. De toediening van ZALTRAP/FOLFIRI moet uitgesteld worden totdat het aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bedraagt (zie rubriek 4.2). Het therapeutisch gebruik van G-CSF bij het eerste optreden van graad ≥ 3 neutropenie en secundaire profylaxe kunnen overwogen worden bij patiënten die een verhoogd risico op neutropenische complicaties hebben.

Diarree en dehydratie

Een hogere incidentie van ernstige diarree werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema (zie rubriek 4.8).

Dosisaanpassing van het FOLFIRI-schema (zie rubriek 4.2), antidiarroïca en rehydratie moeten ingesteld worden zoals nodig.

Overgevoeligheidsreacties

In de pivotale studie bij MCRC-patiënten werden ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die behandeld werden met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema (zie rubriek 4.8).

In geval van een ernstige overgevoeligheidsreactie (inclusief bronchospasmen, dyspnoe, angio-oedeem en anafylaxie), moet aflibercept gestopt worden en moeten aangepaste medische maatregelen genomen worden (zie rubriek 4.2).

In geval van een lichte tot matige overgevoeligheidsreactie op ZALTRAP (inclusief flushing, huiduitslag, urticaria en pruritus), moet aflibercept tijdelijk onderbroken worden totdat de reactie verdwenen is. Een behandeling met corticosteroiden en/of antihistaminica kan ingesteld worden indien dit klinisch aangewezen is. Een voorbehandeling met corticosteroiden en/of antihistaminica kan overwogen worden in de volgende cycli (zie rubriek 4.2). Voorzichtigheid is vereist bij het herbehandelen van patiënten met vroegere overgevoeligheidsreacties omdat terugkerende overgevoeligheidsreacties werden waargenomen bij bepaalde patiënten ondanks profylaxe, inclusief corticosteroiden.

Verstoorde wondgenezing

In diermodellen verstoorde Aflibercept de wondgenezing (zie rubriek 5.3).

Een risico op verstoorde wondgenezing (wonddehiscentie, anastomose-lek) werd gemeld met aflibercept (zie rubriek 4.8).

Aflibercept moet gedurende minstens 4 weken voor een electieve operatie onderbroken worden.

Het wordt aanbevolen om de behandeling met aflibercept niet te starten gedurende minstens 4 weken na een zware operatie en niet totdat de operatiewond volledig genezen is. Bij lichte operaties zoals de plaatsing van een centraal veneuze toegangspoort, een biopsie en een tandextractie mag aflibercept ingesteld/hervat worden zodra de operatiewond volledig genezen is. Aflibercept moet gestopt worden bij patiënten met een verstoorde wondgenezing die een medische interventie vereist (zie rubriek 4.2).

Osteonecrose van de kaak (ONK)

Er zijn gevallen gemeld van ONK bij kankerpatiënten die behandeld werden met Zaltrap, van wie verscheidene eerder of gelijktijdig behandeld werden met intraveneuze bisfosfonaten, waarvoor ONK een bekend risico is. Voorzichtigheid is geboden indien Zaltrap en intraveneuze bisfosfonaten gelijktijdig of achtereenvolgend worden toegediend.

Invasieve tandheelkundige ingrepen zijn ook een bekend risico. Het verdient aanbeveling om tandheelkundig onderzoek en eventuele preventieve tandheelkundige ingrepen te overwegen voor aanvang van de behandeling met Zaltrap. Indien mogelijk dienen invasieve tandheelkundige ingrepen te worden vermeden door patiënten die eerder behandeld werden met Zaltrap en die eerder intraveneuze bisfosfonaten toegediend hebben gekregen of nu toegediend krijgen (zie rubriek 4.8).

Posterieur reversibel encefalopathie syndroom (PRES)

PRES werd niet gemeld in de pivotale fase III-studie bij MCRC-patiënten. In andere studies werd PRES gemeld bij patiënten die behandeld werden met aflibercept als monotherapie en in combinatie met andere chemotherapieschema's (zie rubriek 4.8).

PRES kan zich uiten als een veranderde mentale toestand, convulsies, misselijkheid, braken, hoofdpijn of gezichtsstoornissen. De diagnose van PRES wordt bevestigd met magnetische resonantie beeldvorming (MRI) van de hersenen.

Aflibercept moet gestopt worden bij patiënten die PRES ontwikkelen (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Oudere patiënten ≥ 65 jaar vertoonden een verhoogd risico op diarree, duizeligheid, asthenie, gewichtsverlies en dehydratie. Een nauwkeurige monitoring wordt aanbevolen om snel klachten en symptomen van diarree en dehydratie te detecteren en te behandelen en om de potentiële risico's te minimaliseren (zie rubriek 4.8).

Nierfunctiestoornis

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die behandeld werden met aflibercept. Er is geen dosisaanpassing vereist voor aflibercept (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Prestatiestatus en co-morbiditeiten

Patiënten met een ECOG prestatiestatus ≥ 2 of met significante co-morbiditeiten hebben een groter risico op een slecht klinisch verloop en moeten nauwkeurig gemonitord worden voor vroege klinische deterioratie.

Off-label intravitreaal gebruik

ZALTRAP is een hyperosmotische oplossing, die niet geformuleerd is voor verenigbaarheid met de intra-oculaire omgeving. ZALTRAP mag niet toegediend worden als een intravitreale injectie (zie rubriek 4.3).

Zaltrap bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat tot 22 mg natrium per flacon, gelijk aan 1,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid van 2 g natrium voor een volwassene.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische populatie-analyse en vergelijkingen tussen studies wezen niet op farmacokinetische geneesmiddeleninteracties tussen aflibercept en het FOLFIRI-schema.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen om een zwangerschap te vermijden tijdens de behandeling met ZALTRAP en moeten geïnformeerd worden over het potentiële risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden en vruchtbare mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minstens 6 maanden na de laatste dosis van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van aflibercept bij zwangere vrouwen. Uit dierproeven is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Omdat de angiogenese cruciaal is voor de ontwikkeling van de foetus, kan de remming van de angiogenese na toediening van ZALTRAP resulteren in ongewenste effecten op de zwangerschap. ZALTRAP mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met aflibercept noodzakelijk maakt. Als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van ZALTRAP, moet zij geïnformeerd worden over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er werden geen studies uitgevoerd om de impact van ZALTRAP op de melkproductie, de aanwezigheid in de moedermelk of de effecten op de zuigeling te evalueren.

Het is niet bekend of aflibercept in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ZALTRAP moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Gebaseerd op studies bij apen worden de mannelijke en de vrouwelijke vruchtbaarheid waarschijnlijk verstoord tijdens de behandeling met aflibercept (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ZALTRAP heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten symptomen ondervinden die hun zicht, concentratie, of hun reactievermogen beïnvloeden, moeten ze het advies krijgen om geen voertuig te besturen en geen machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van ZALTRAP in combinatie met FOLFIRI werd geëvalueerd bij 1216 patiënten die voordien behandeld werden voor gemetastaseerde colorectale kanker; 611 patiënten werden behandeld met ZALTRAP 4 mg/kg om de twee weken (één cyclus) en 605 patiënten werden behandeld met placebo/FOLFIRI in een fase III studie. De patiënten kregen een mediaan aantal van 9 cycli van het ZALTRAP/FOLFIRI-schema.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen (alle graden, incidentie $\geq 20\%$) die met een minstens 2% hogere incidentie gemeld werden voor het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in vergelijking met het placebo/FOLFIRI-schema, waren in dalende volgorde van frequentie: leukopenie, diarree, neutropenie, proteïnurie, gestegen

aspartaataminotransferase (ASAT), stomatitis, vermoeidheid, trombocytopenie, gestegen alanine-aminotransferase (ALAT), hypertensie, gewichtsverlies, verminderde eetlust, epistaxis, buikpijn, dysfonie, verhoogd serumcreatinine en hoofdpijn (zie Tabel 1).

De meest frequent gerapporteerde graad 3-4 reacties (incidentie $\geq 5\%$) die met een minstens 2% hogere incidentie gemeld werden voor het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in vergelijking met het placebo/FOLFIRI-schema, waren in dalende volgorde van frequentie: neutropenie, diarree, hypertensie, leukopenie, stomatitis, vermoeidheid, proteïnurie en asthenie (zie Tabel 1).

De meest frequent voorkomende bijwerkingen die leidden tot permanente stopzetting bij $\geq 1\%$ van de patiënten die behandeld werden met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema, waren bloedvataandoeningen (3,8%) inclusief hypertensie (2,3%), infecties (3,4%), asthenie/vermoeidheid (1,6%; 2,1%), diarree (2,3%), dehydratie (1%), stomatitis (1,1%), neutropenie (1,1%), proteïnurie (1,5%) en longembolie (1,1%).

Getabelleerde samenvatting van bijwerkingen

De bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen die gemeld werden bij patiënten die behandeld werden met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in vergelijking met patiënten die behandeld werden met het placebo/FOLFIRI-schema, worden vermeld in Tabel 1 volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie categorieën. De bijwerkingen in Tabel 1 worden gedefinieerd als elke klinische bijwerking of laboratoriumafwijking met een $\geq 2\%$ hogere incidentie (alle graden) in de aflibercept behandelingsgroep in vergelijking met de placebogroep in de MCRC-studie inclusief de bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen die deze drempelwaarde niet halen maar die consistent waren met de anti-VEGF-klasse en opgemerkt werden in om het even welke studie met aflibercept.

De intensiteit van de bijwerkingen is ingedeeld volgens NCI CTC versie 3.0 (graad $\geq 3 = G \geq 3$). In iedere frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van aflopende ernst. Frequenties zijn gebaseerd op alle graden en zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 – Bijwerkingen die gemeld werden bij patiënten die behandeld werden met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in de MCRC-studie

Systeem/orgaanklasse Frequentie categorie	Bijwerking	
	Alle graden	Graden ≥ 3
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Zeer vaak	Infectie (1)	Infectie (1)
Vaak	Neutropenische infectie/sepsis (1) Urinerweginfectie Nasofaryngitis	Neutropenische infectie/sepsis (1)
Soms		Urinerweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Zeer vaak	Leukopenie (2) Neutropenie (1), (2) Trombocytopenie (2)	Leukopenie (2) Neutropenie (2)
Vaak	Febriele neutropenie	Febriele neutropenie Trombocytopenie (2)
Immuunsysteemaandoeningen		
Vaak	Overgevoeligheid (1)	

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	
	Alle graden	Graden ≥ 3
Frequentiecategorie		
Soms		Overgevoeligheid (1)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Zeer vaak	Verminderde eetlust Gewichtsverlies	
Vaak	Dehydratie (1)	Dehydratie (1) Verminderde eetlust Gewichtsverlies
Hartaandoeningen		
Soms	Hartfalen	
Zelden	Verlaagde ejectiefractie	
Zenuwstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Hoofdpijn	
Vaak		Hoofdpijn
Soms	PRES (1), (4)	PRES (1), (4)
Bloedvataandoeningen		
Zeer vaak	Hypertensie (1) Bloeding (1)	Hypertensie
Vaak	Arteriële trombo-embolie (1) Veneuze trombo-embolie (1)	Arteriële trombo-embolie (1) Veneuze trombo-embolie (1) Bloeding (1)
Niet bekend	Aneurysma's en arteriële dissecties	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Zeer vaak	Dyspnoe Epistaxis Dysfonia	
Vaak	Orofaryngeale pijn Rinorroe	
Soms		Dyspnoe Epistaxis Dysfonie Orofaryngeale pijn
Maagdarmstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Diarree (1) Stomatitis Buikpijn Pijn in de bovenbuik	Diarree (1) Stomatitis

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	
	Alle graden	Graden ≥ 3
Vaak	Rectale bloeding Fistel (1) Afteuze stomatitis Hemorroiden Proctalgie Tandpijn	Buikpijn Pijn in de bovenbuik
Soms	GI-perforatie (1)	GI-perforatie (1) Rectale bloeding Fistel (1) Afteuze stomatitis Proctalgie
Lever- en galaandoeningen		
Zeer vaak	Verhoogde ASAT (2) Verhoogde ALAT (2)	
Vaak		Verhoogde ASAT (2) Verhoogde ALAT (2)
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Zeer vaak	Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom	
Vaak	Hyperpigmentatie van de huid	Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom
Soms	Verstoorde wondgenezing (1)	Verstoorde wondgenezing (1)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Soms	Osteonecrose van de kaak (ONK)	
Nier- en urinewegaandoeningen		
Zeer vaak	Proteïnurie (1),(3) Gestegen serumcreatinine	
Vaak		Proteïnurie (1),(3)
Soms	Nefrotisch syndroom (1) Trombotische microangiopathie (1)	Nefrotisch syndroom (1) Trombotische microangiopathie (1)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Zeer vaak	Asthenische aandoeningen	Asthenische aandoeningen
<p>NB: De bijwerkingen worden gerapporteerd met behulp van MedDRA versie MEDDRA13.1 en ingedeeld met behulp van NCI CTC versie 3.0.</p> <p>(1) Zie: "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" in deze rubriek</p> <p>(2) Gebaseerd op laboratoriumwaarden (percentages berekend op patiënten met laboratoriumevaluaties)</p> <p>(3) Compilatie van klinische en laboratoriumgegevens</p> <p>(4) Niet gemeld in MCRC-studie; PRES werd echter gerapporteerd bij patiënten uit andere studies die behandeld werden met aflibercept als monotherapie en in combinatie met andere chemotherapie-schema's dan FOLFIRI.</p>		

In de pivotale MCRC-studie traden anemie, misselijkheid, braken, constipatie, alopecia, verhoogd alkalisch fosfatase en hyperbilirubinemie op bij $\geq 20\%$ van de patiënten. Ze waren vergelijkbaar tussen de groepen en het verschil tussen de groepen overschreed niet een $\geq 2\%$ hogere incidentie voor het ZALTRAP/FOLFIRI-schema.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloeding

Patiënten die behandeld worden met ZALTRAP, hebben een verhoogd risico op bloedingen, inclusief ernstige en soms fatale hemorragische voorvallen. In de pivotale studie bij MCRC-patiënten werden episoden van bloeding/hemorragie (alle graden) gerapporteerd bij 37,8% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in vergelijking met 19,0% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. De meest frequent gerapporteerde vorm van bloedingen was mineure (graad 1-2) epistaxis die optrad bij 27,7% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema. Graad 3-4 bloeding inclusief GI bloeding, hematurie en post-procedurele bloeding werd gerapporteerd bij 2,9% van de patiënten die het ZALTRAP/FOLFIRI-schema kregen in vergelijking met 1,7% van de patiënten die het placebo/FOLFIRI-schema kregen. In andere studies werden ernstige intracraniale bloeding en longbloeding/hemoptoë, inclusief fatale voorvallen, waargenomen bij patiënten die ZALTRAP kregen (zie rubriek 4.4).

Gastro-intestinale perforatie

GI-perforatie inclusief fatale GI-perforatie werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met ZALTRAP. In de pivotale studie bij MCRC-patiënten werd GI-perforatie (alle graden) gerapporteerd bij 3 van de 611 patiënten (0,5%) behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en 3 van de 605 patiënten (0,5%) behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. Graad 3-4 GI-perforaties traden op bij alle 3 patiënten (0,5%) behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en bij 2 patiënten (0,3%) behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. In de drie placebogecontroleerde, klinische, fase III-studies (populaties met colorectale kanker, pancreas- en longkanker) was de incidentie van GI-perforatie (alle graden) 0,8% voor de patiënten behandeld met ZALTRAP en 0,3% voor de patiënten behandeld met placebo. Graad 3-4 GI-perforaties traden op bij 0,8% van de patiënten behandeld met ZALTRAP en 0,2% van de patiënten behandeld met placebo (zie rubriek 4.4).

Fistelvorming

Fistelvorming in en buiten het maag-darmkanaal trad op bij patiënten die behandeld werden met ZALTRAP. In de pivotale studie bij MCRC-patiënten werden fistels (anaal, enterovesicaal, enterocutaan, colovaginaal, intestinaal) gerapporteerd bij 9 van de 611 patiënten (1,5%) behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en bij 3 van de 605 patiënten (0,5%) behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. Graad 3 GI-fistelvorming trad op bij 2 patiënten behandeld met ZALTRAP (0,3%) en bij 1 patiënt behandeld met placebo (0,2%). In de drie placebogecontroleerde, klinische, fase III-studies (populaties met colorectale-, pancreas- en longkanker) was de incidentie van fistelvorming (alle graden) 1,1% voor de patiënten behandeld met ZALTRAP en 0,2% voor de patiënten behandeld met placebo. Graad 3-4 fistels traden op in 0,2% van de patiënten behandeld met ZALTRAP en 0,1% van de patiënten behandeld met placebo (zie rubriek 4.4).

Hypertensie

In de pivotale studie bij MCRC-patiënten werd hypertensie (alle graden) gerapporteerd bij 41,2% van de patiënten behandeld met ZALTRAP/FOLFIRI en bij 10,7% van de patiënten behandeld met placebo/FOLFIRI. Een verhoogd risico op graad 3-4 hypertensie (inclusief hypertensie en één geval van essentiële hypertensie) werd waargenomen bij patiënten die het ZALTRAP/FOLFIRI-schema kregen. Graad 3 hypertensie (waarvoor aanpassing van de bestaande antihypertensieve behandeling of behandeling met meer dan één geneesmiddel nodig was) werd gerapporteerd bij 1,5% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema en bij 19,1% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema. Graad 4 hypertensie (hypertensieve crisis) werd gemeld bij 1 patiënt (0,2%) behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema. Bij de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema die graad 3-4 hypertensie ontwikkelden, begon de aandoening bij 54% van de patiënten tijdens de eerste twee behandelingscycli (zie rubriek 4.4).

Trombotische en embolische voorvallen

Arteriële trombo-embolische voorvallen

In de pivotale studie bij MCRC-patiënten werden ATE (inclusief TIA (transiënte ischemische aanval), cerebrovasculair accident, angina pectoris, intracardiale trombus, myocardiinfarct, arteriële embolie en ischemische colitis) gemeld bij 2,6% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en bij 1,5% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. Graad 3-4 voorvallen traden op bij 11 patiënten (1,8%) behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en bij 3 patiënten (0,5%) behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. In de drie placebogecontroleerde, klinische, fase III-studies (populaties met colorectale kanker, pancreas- en longkanker) was de incidentie van ATE (alle graden) 2,3% voor de patiënten behandeld met ZALTRAP en 1,7% voor de patiënten behandeld met placebo. Graad 3-4 ATE traden op in 1,7% van de patiënten behandeld met ZALTRAP en 1,0% van de patiënten behandeld met placebo (zie rubriek 4.4).

Veneuze trombo-embolische voorvallen

VTE omvatten diepe veneuze trombose en longembolie. In de pivotale studie bij MCRC-patiënten traden alle graden van VTE op bij 9,3% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en bij 7,3% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. Graad 3-4 VTE trad op bij 7,9% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en bij 6,3% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. Longembolie trad op bij 4,6% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en bij 3,5% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. In de drie placebogecontroleerde, klinische, fase III-studies (populaties met colorectale kanker, pancreas- en longkanker) was de incidentie van VTE (alle graden) 7,1% voor de patiënten behandeld met ZALTRAP en 7,1% voor de patiënten behandeld met placebo.

Proteïnurie

In de pivotale studie bij MCRC-patiënten werd proteïnurie (samengesteld uit klinische en laboratoriumgegevens) gerapporteerd bij 62,2% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in vergelijking met 40,7% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. Graad 3-4 proteïnurie trad op bij 7,9% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in vergelijking met 1,2% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. Nefrotisch syndroom trad op bij 2 patiënten (0,5%) behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en bij geen enkele patiënt behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. Eén patiënt behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema die zich aanbood met proteïnurie en hypertensie werd gediagnosticeerd met trombotische microangiopathie (TMA). In de drie Fase III placebogecontroleerde klinische studies (populaties met colorectale kanker, pancreas- en longkanker) was de incidentie van nefrotisch syndroom 0,5% voor de patiënten behandeld met ZALTRAP en 0,1% voor de patiënten behandeld met placebo (zie rubriek 4.4).

Neutropenie en neutropenische complicaties

In de pivotale studie bij MCRC-patiënten werd neutropenie (alle graden) gerapporteerd bij 67,8% van de patiënten behandeld met ZALTRAP/FOLFIRI en bij 56,3% van de patiënten behandeld met placebo/FOLFIRI. Graad 3-4 neutropenie werd waargenomen bij 36,7% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in vergelijking met 29,5% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. De meest frequente graad 3-4 neutropenische complicatie was het optreden van febrile neutropenie bij 4,3% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in vergelijking met 1,7% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. Graad 3-4 neutropenische infectie/sepsis trad op bij 1,5% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en bij 1,2% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema (zie rubriek 4.4).

Infecties

Infecties traden met een hogere frequentie op bij de patiënten die het ZALTRAP/FOLFIRI-schema kregen (46,2%, alle graden; 12,3%, graad 3-4) dan bij de patiënten die het placebo/FOLFIRI-schema kregen (32,7%, alle graden; 6,9%, graad 3-4), inclusief urineweginfectie, nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie, pneumonie, infectie op de katheterplaats en tandinfectie.

Diarree en dehydratie

In de pivotale studie bij MCRC-patiënten werd diarree (alle graden) waargenomen bij 69,2% van de patiënten behandeld met ZALTRAP/FOLFIRI en bij 56,5% van de patiënten behandeld met placebo/FOLFIRI. Dehydratie (alle graden) werd waargenomen bij 9,0% van de patiënten behandeld met ZALTRAP/FOLFIRI en bij 3,0% van de patiënten behandeld met placebo/FOLFIRI. Graad 3-4 diarree werd gerapporteerd bij 19,3% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in vergelijking met 7,8% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. Graad 3-4 dehydratie werd gerapporteerd bij 4,3% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in vergelijking met 1,3% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheidsreacties

In de pivotale studie bij MCRC-patiënten werden ernstige overgevoeligheidsreacties gerapporteerd bij 0,3% van de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en bij 0,5% van de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema (zie rubriek 4.4).

Verstoorde wondgenezing

De behandeling met ZALTRAP wordt geassocieerd met een risico op verstoorde wondgenezing (wonddehiscentie, anastomose-lek). In de pivotale studie bij MCRC werd verstoorde wondgenezing gerapporteerd bij 3 patiënten (0,5%) behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en bij 5 patiënten (0,8%) behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. Graad 3 verstoorde wondgenezing werd gerapporteerd bij 2 patiënten (0,3%) behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema en bij geen enkele patiënt behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema. In de drie placebogecontroleerde, klinische, fase III-studies (populaties met colorectale kanker, pancreas- en longkanker) was de incidentie van verstoorde wondgenezing (alle graden) 0,5% voor de patiënten behandeld met ZALTRAP en 0,4% voor de patiënten behandeld met placebo. Graad 3-4 verstoorde wondgenezing trad op in 0,2% van de patiënten behandeld met ZALTRAP en bij geen van de patiënten behandeld met placebo (zie rubriek 4.4).

Posterieur reversibel encefalopathie syndroom (PRES)

PRES werd niet gerapporteerd in de pivotale fase III-studie bij MCRC-patiënten. In andere studies werd PRES gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met monotherapie ZALTRAP (0,5%) en in combinatie met andere chemotherapie-schema's (zie rubriek 4.4).

Bijkomende bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen gerapporteerd met $\geq 5\%$ verschil (alle graden) bij patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema versus het placebo/FOLFIRI-schema

De volgende bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen werden gerapporteerd met $\geq 5\%$ verschil (alle graden) bij patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema versus het placebo/FOLFIRI-schema (in dalende volgorde van frequentie): leukopenie (78,3% versus 72,4% alle graden; 15,6% versus 12,2% Graden 3-4), gestegen ASAT (57,5% versus 50,2% alle graden; 3,1% versus 1,7% Graden 3-4), stomatitis (50,1% versus 32,9% alle graden; 12,8% versus 4,6% Graden 3-4), vermoeidheid (47,8% versus 39,0% alle graden; 12,6% versus 7,8% Graad 3-4), trombocytopenie (47,4% versus 33,8% alle graden; 3,3% versus 1,7% Graden 3-4), gestegen ALAT (47,3% versus 37,1% alle graden; 2,7% versus 2,2% Graden 3-4), verminderde eetlust (31,9% versus 23,8% alle graden; 3,4% versus 1,8% Graad 3-4), gewichtsverlies (31,9% versus 14,4% alle graden; 2,6% versus 0,8% Graden 3-4), dysfonie (25,4% versus 3,3% alle graden; 0,5% versus 0 Graden 3-4), hoofdpijn (22,3% versus 8,8% alle graden; 1,6% versus 0,3% Graden 3-4), asthenie (18,3% versus 13,2% alle graden; 5,1% versus 3,0% Graden 3-4), palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (11,0% versus 4,3% alle graden; 2,8% versus 0,5% Graden 3-4), en hyperpigmentatie van de huid (8,2% versus 2,8% alle graden; 0 versus 0 Graden 3-4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld.

Andere speciale populaties

Ouderen

Van de 611 patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in de pivotale studie bij MCRC-patiënten waren 172 patiënten (28,2%) ≥ 65 en < 75 jaar en 33 patiënten (5,4%) waren ≥ 75 jaar. Ouderen (≥ 65 jaar) kunnen vaker bijwerkingen vertonen. De incidentie van diarree, duizeligheid, asthenie, gewichtsafname en dehydratie was met $\geq 5\%$ toegenomen bij ouderen in vergelijking met jongere patiënten. Oudere patiënten moeten strikt gecontroleerd worden op het ontstaan van diarree en potentiële dehydratie (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten die ZALTRAP kregen, waren de bijwerkingen bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis bij het begin van de behandeling in drie placebogecontroleerde, klinische, fase III-studies (N=352) vergelijkbaar met deze bij patiënten zonder nierfunctiestoornis (N=642). Een beperkt aantal patiënten met een matige/ernstige nierfunctiestoornis bij het begin van de behandeling (N=49) werd behandeld met ZALTRAP. Bij deze patiënten waren de niet-renale voorvallen over het algemeen vergelijkbaar tussen patiënten met een nierfunctiestoornis en deze zonder nierfunctiestoornis, behalve een $>10\%$ hogere incidentie van dehydratie (alle graden) (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische proteïnen bestaat er een potentieel voor immunogeniciteit met ZALTRAP.

In alle klinische oncologische studies werd, na het opstarten van de behandeling, een vergelijkbare incidentie van lage anti-geneesmiddel-antilichaamtiter waargenomen in de ADA (anti-drug antibody) test en dit zowel bij de patiënten behandeld met placebo als bij de groep behandeld met ZALTRAP (3,3% en 3,8%, respectievelijk). Hoge antilichaamtiter tegen aflibercept werden bij geen enkele patiënt gedetecteerd. Zeventien (17) patiënten behandeld met ZALTRAP (1,6%) en twee patiënten (2) behandeld met placebo (0,2%) waren ook positief in de neutraliserende antilichaamtest. In de pivotale studie bij MCRC-patiënten waren positieve resultaten in de ADA test hoger bij patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema [18/526 (3,4%)] dan bij patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema [8/521 (1,5%)]. Positieve resultaten in de neutraliserende antilichaamtest in de MCRC pivotale studie waren ook hoger bij de patiënten behandeld met het placebo/FOLFIRI-schema [2/526 (0,38%)] dan bij de patiënten behandeld met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema [1/521 (0,19%)]. Er werd geen impact waargenomen op het farmacokinetisch profiel van aflibercept bij patiënten die positief waren in de immunogeniciteitstesten.

Gezien de gelijkaardige resultaten in de ADA-test bij de patiënten behandeld met placebo of ZALTRAP, wordt de werkelijke incidentie van de immunogeniciteit met ZALTRAP gebaseerd op deze testen waarschijnlijk overschat.

Immunogeniciteitsgegevens zijn sterk afhankelijk van de gevoeligheid en de specificiteit van de test. Bovendien kan de waargenomen incidentie van antilichaampositiviteit in een test beïnvloed zijn door verschillende factoren, zoals de manipulatie van het monster, de timing van monsterafname, gelijktijdige medicatie en onderliggende aandoeningen. Om deze redenen kan de vergelijking van de incidentie van antilichamen tegen ZALTRAP met de incidentie van antilichamen tegen andere producten misleidend zijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over de veiligheid van aflibercept toegediend in dosissen hoger dan 7 mg/kg om de 2 weken of 9 mg/kg om de 3 weken. De meest frequent waargenomen bijwerkingen bij deze dosissen waren vergelijkbaar met deze die waargenomen werden in de therapeutische dosis.

Er bestaat geen specifiek antidotum voor overdosering met ZALTRAP. Gevallen van overdosering moeten behandeld worden met aangepaste ondersteunende maatregelen, in het bijzonder voor wat betreft de monitoring en de behandeling van hypertensie en proteïnurie. De patiënt moet onder strikt medisch toezicht blijven om eventuele bijwerkingen op te volgen (zie rubriek 4.8).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX44.

Werkingsmechanisme

Vasculaire endotheliale groeifactor A en B (VEGF-A, VEGF-B) en placentaire groeifactor (PlGF) behoren tot de VEGF-familie van angiogenetische factoren die kunnen werken als krachtige mitogene, chemotactische en vasculaire permeabiliteitsfactoren voor de endotheelcellen. VEGF-A werkt via twee receptor tyrosinekinasen, VEGFR-1 en VEGFR-2, die aanwezig zijn op het oppervlak van de endotheelcellen. PlGF en VEGF-B binden zich alleen aan VEGFR-1, die ook aanwezig is op het oppervlak van de leukocyten. Een overdreven activering van deze receptoren door VEGF-A kan leiden tot pathologische neovascularisatie en overdreven vasculaire permeabiliteit. PlGF wordt ook geassocieerd met pathologische neovascularisatie en rekrutering van inflammatoire cellen in tumoren.

Aflibercept, ook bekend als VEGF TRAP in de wetenschappelijke literatuur, is een recombinant fusieproteïne dat bestaat uit VEGF-bindende delen van de extracellulaire domeinen van humane VEGF-receptoren 1 en 2 die via fusie gebonden zijn aan het Fc-deel van humaan IgG1. Aflibercept wordt geproduceerd door DNA-recombinatietechniek in een Chinese hamster ovarium (CHO) K-1 zoogdierenexpressiesysteem. Aflibercept is een dimeer glycoproteïne met een proteïne molecuulair gewicht van 97 kilodalton (kDa) en bevat glycosylering, die bijkomend 15% van de totale moleculaire massa levert, wat resulteert in een totaal molecuulair gewicht van 115 kDa.

Aflibercept werkt als een oplosbare afleidingsreceptor ('decoy'-receptor) die zich bindt aan VEGF-A, met hogere affiniteit dan zijn natuurlijke receptoren, alsook aan de gerelateerde liganden PlGF en VEGF-B. Door te werken als valstrik (ligand-trap) voorkomt aflibercept de binding van endogene liganden aan hun normale receptoren en hierdoor blokkeert het de receptor-gemedieerde signalering.

Aflibercept blokkeert de activering van VEGF-receptoren en de proliferatie van de endotheelcellen, waardoor de groei van nieuwe bloedvaten, die de tumoren voorzien van zuurstof en nutriënten, wordt geremd.

Aflibercept bindt zich aan humaan VEGF-A (evenwichtsdissoctatieconstante K_D van 0,5 pM voor VEGF-A₁₆₅ en 0,36 pM voor VEGF-A₁₂₁), aan humaan PlGF (K_D van 39 pM voor PlGF-2) en aan humaan VEGF-B (K_D van 1,92 pM) om een stabiel, inert complex te vormen dat geen detecteerbare biologische activiteit heeft.

Farmacodynamische effecten

De toediening van aflibercept aan muizen met xenotransplantaat- of allotransplantaattumoren remde de groei van verschillende types kanker.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

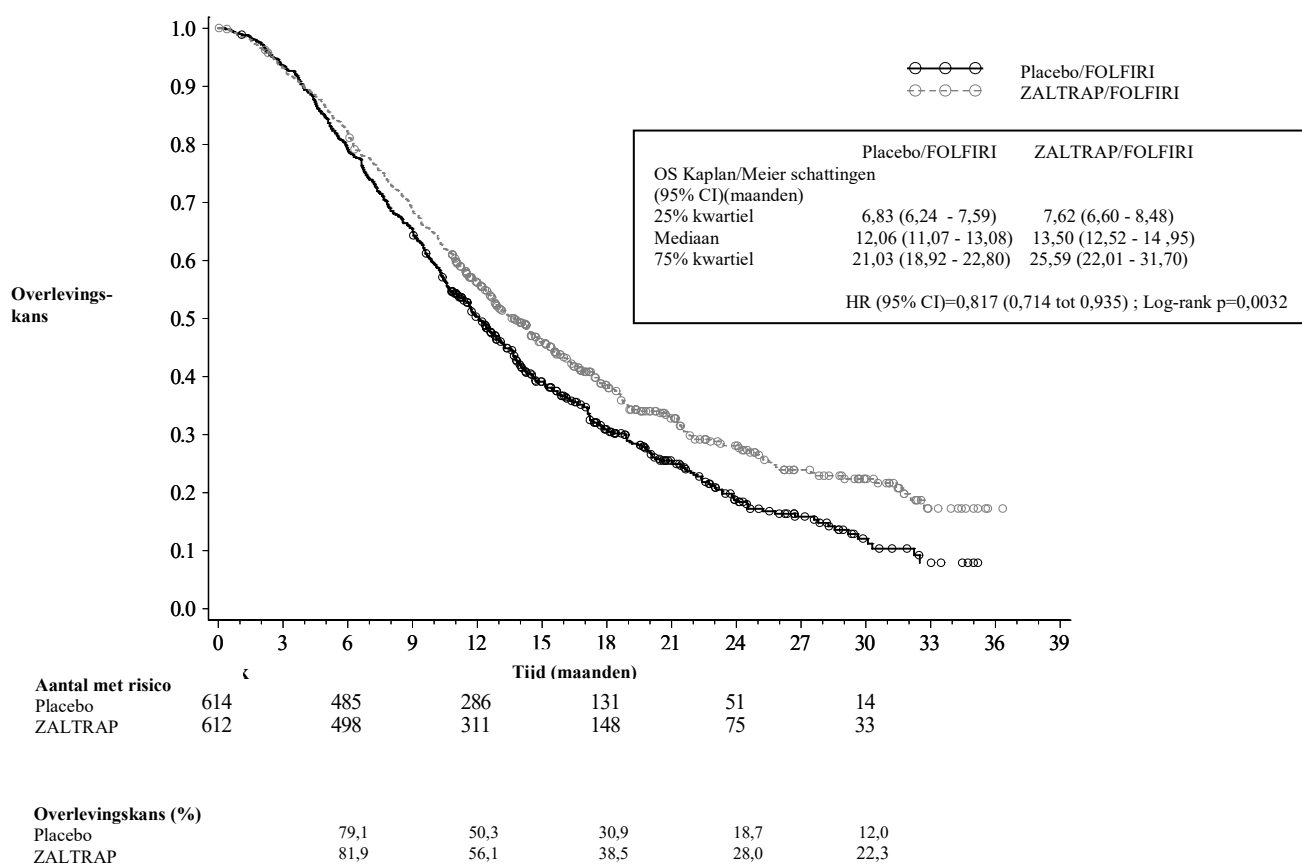
De werkzaamheid en veiligheid van ZALTRAP werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker die voordien behandeld werden met een schema op basis van oxaliplatine met of zonder vroegere behandeling met bevacizumab. In totaal werden 1226 patiënten gerandomiseerd (1:1) om ZALTRAP (N=612; 4 mg/kg als een intraveneuze infusie van 1 uur op dag 1) of placebo (N=614) te krijgen in combinatie met 5-fluorouracil plus irinotecan

[FOLFIRI: irinotecan 180 mg/m² intraveneuze infusie van 90 minuten en folinezuur (dl racemisch) 400 mg/m² intraveneuze infusie van 2 uur gelijktijdig op dag 1 met behulp van een Y-lijn, gevolgd door 5-FU 400 mg/m² intraveneuze bolus, gevolgd door 5-FU 2400 mg/m² continue intraveneuze infusie over 46 uur]. De behandelingscycli in beide armen werden om de 2 weken herhaald. De patiënten werden behandeld totdat progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optrad. Het primair werkzaamheidseindpunt was totale overleving. De toewijzing van de behandeling werd gestratificeerd op basis van de ECOG-prestatiestatus (0 versus 1 versus 2) en op basis van een vroegere behandeling met bevacizumab (ja of neen).

De demografische kenmerken waren evenwichtig verdeeld tussen de behandelingsarmen (leeftijd, ras, ECOG prestatiestatus en vroegere bevacizumab status). Bij de 1226 patiënten die gerandomiseerd werden in de studie was de mediane leeftijd 61 jaar, 58,6% waren mannen, 97,8% had in het begin van de behandeling een ECOG prestatiestatus (PS) van 0 of 1, en 2,2% had in het begin van de behandeling een ECOG prestatiestatus (PS) van 2. Van de 1226 gerandomiseerde patiënten hadden 89,4% en 90,2% van de patiënten respectievelijk behandeld met placebo/FOLFIRI en ZALTRAP/FOLFIRI-schema's, een vroegere combinatie chemotherapie op basis van oxaliplatine gekregen in de gemetastaseerde/gevorderde context. Ongeveer 10% van de patiënten (10,4% en 9,8% van de patiënten respectievelijk behandeld met placebo/FOLFIRI en ZALTRAP/FOLFIRI-schema's) had een vroegere adjuvante therapie op basis van oxaliplatine gekregen en vertoonde progressie ≤ 6 maanden na voltooiing van de adjuvante chemotherapie. Bij 373 patiënten (30,4%) werden de schema's op basis van oxaliplatine toegediend in combinatie met bevacizumab.

De globale werkzaamheidsresultaten voor het ZALTRAP/FOLFIRI-schema versus het placebo/FOLFIRI-schema zijn samengevat in Figuur 1 en Tabel 2.

Figuur 1 – Totale overleving (maanden) – kaplan-meier-curven volgens behandelingsgroep – ITT-populatie



Tabel 2 - Belangrijkste werkzaamheidseindpunten^a – ITT-populatie

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
OS		
Aantal sterfgevallen, n (%)	460 (74,9%)	403 (65,8%)
Mediane totale overleving (95% CI) (maanden)	12,06 (11,07 tot 13,08)	13,50 (12,52 tot 14,95)
Gestratificeerde hazard ratio (95% CI)	0,817 (0,714 tot 0,935)	
Gestratificeerde log-rank test p-waarde	0,0032	
PFS^b		
Aantal voorvallen, n (%)	454 (73,9%)	393 (64,2%)
Mediane PFS (95% CI) (maanden)	4,67 (4,21 tot 5,36)	6,90 (6,51 tot 7,20)
Gestratificeerde hazard ratio (95% CI)	0,758 (0,661 tot 0,869)	
Gestratificeerde log-rank test p-waarde	0,00007	
Globaal responspercentage (CR+PR) (95% CI) (%) ^c	11,1 (8,5 tot 13,8)	19,8 (16,4 tot 23,2)
Gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test p-waarde	0,0001	

^a Gestratificeerd op basis van de ECOG-prestatiestatus (0 versus 1 versus 2) en vroegere behandeling met bevacizumab (ja versus nee).

^b PFS (gebaseerd op tumorevaluatie door de IRC (Independent Review Committee)): Significantiedrempel is vastgesteld op 0,0001

^c Globaal objectief responspercentage bepaald door de IRC

OS en PFS volgens stratificatiefactoren werden uitgevoerd. Een numeriek lager behandel-effect op de OS met het ZALTRAP/FOLFIRI-schema werd gerapporteerd voor patiënten met vroeger gebruik van bevacizumab in vergelijking met patiënten zonder vroegere blootstelling aan bevacizumab, zonder bewijs van heterogeniteit in behandel-effect (niet-significante interactietest). De resultaten bij vroegere blootstelling aan bevacizumab worden samengevat in Tabel 3.

Tabel 3 - OS en PFS bij vroegere blootstelling aan bevacizumab^a – ITT-populatie

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
OS		
Patiënten met vroeger gebruik van bevacizumab (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Mediane OS (95% CI) (maanden)	11,7 (9,96 tot 13,77)	12,5 (10,78 tot 15,47)
Hazard ratio (95% CI)	0,862 (0,676 tot 1,100)	
Patiënten zonder vroeger gebruik van bevacizumab (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Mediane OS (95% CI) (maanden)	12,4 (11,17 tot 13,54)	13,9 (12,72 tot 15,64)
Hazard ratio (95% CI)	0,788 (0,671 tot 0,925)	
PFS		
Patiënten met vroeger gebruik van bevacizumab (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
Mediane PFS (95% CI) (maanden)	3,9 (3,02 tot 4,30)	6,7 (5,75 tot 8,21)
Hazard ratio (95% CI)	0,661 (0,512 tot 0,852)	
Patiënten zonder vroeger gebruik van bevacizumab (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
Mediane PFS (95% CI) (maanden)	5,4 (4,53 tot 5,68)	6,9 (6,37 tot 7,20)
Hazard ratio (95% CI)	0,797 (0,679 tot 0,936)	

^a Zoals bepaald door IVRS

Analyses voor OS en PFS in functie van de ECOG PS werden ook uitgevoerd. De hazard ratio (95% CI) voor totale overleving was 0,77 (0,64 tot 0,93) voor ECOG prestatiestatus 0 en 0,87 (0,71 tot 1,06) voor ECOG prestatiestatus 1. De hazard ratio (95% CI) voor progressievrije overleving was 0,76 (0,63 tot 0,91) voor ECOG prestatiestatus 0 en 0,75 (0,61 tot 0,92) voor ECOG prestatiestatus 1.

Post-hoc analyses, met exclusie van patiënten die progressie vertoonden tijdens of binnen 6 maanden na adjuvante chemotherapie, voor patiënten met of zonder vroeger gebruik van bevacizumab, worden samengevat in Tabel 4.

Tabel 4 – Post-hoc analyses met exclusie van adjuvante patiënten^{a,b}

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Patiënten met vroeger gebruik van bevacizumab met exclusie van alleen adjuvante therapie (n (%))	179 (32,5%)	177 (32,1%)

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Mediane OS (95% CI) (maanden)	11,7 (9,66 tot 13,27)	13,8 (11,01 tot 15,87)
Hazard ratio (95% CI)	0,812 (0,634 tot 1,042)	
Mediane PFS (95% CI) (maanden)	3,9 (3,02 tot 4,30)	6,7 (5,72 tot 8,21)
Hazard ratio (95% CI)	0,645 (0,498 tot 0,835)	
Patiënten zonder vroeger gebruik van bevacizumab met exclusie van alleen adjuvante therapie (n (%))	371 (67,5%)	375 (67,9%)
Mediane totale overleving (95% CI) (maanden)	12,4 (11,17 tot 13,54)	13,7 (12,71 tot 16,03)
Hazard ratio (95% CI)	0,766 (0,645 tot 0,908)	
Mediane PFS (95% CI) (maanden)	5,3 (4,50 tot 5,55)	6,9 (6,24 tot 7,20)
Hazard ratio (95% CI)	0,777 (0,655 tot 0,921)	

^a Zoals bepaald door IVRS

^b OS in ITT-populatie met exclusie van patiënten die progressie vertoonden tijdens of binnen 6 maanden na adjuvante chemotherapie hadden een HR (95% CI) van 0,78 (0,68 tot 0,90) [mediane OS (95% CI) met Placebo/FOLFIRI 11,9 maanden (10,88 tot 13,01) en met ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 maanden (12,68 tot 15,44)].

Andere subgroepanalyses voor totale overleving en progressievrije overleving in functie van leeftijd (<65; ≥65), geslacht, aanwezigheid van alleen levermetastase, voorgeschiedenis van vroegere hypertensie en aantal aangetaste organen, toonde een behandeldeffect in het voordeel van het ZALTRAP/FOLFIRI-schema in vergelijking met het placebo/FOLFIRI-schema.

In een subgroepanalyse van totale overleving werd een voordeel consistent met de globale populatie waargenomen bij patiënten <65 jaar en ≥65 jaar die een ZALTRAP/FOLFIRI-schema kregen.

In de VELOUR-trial werden verkennende biomarkeranalyses uitgevoerd, inclusief analyses van de RAS-muterende status in 482 van de 1226 patiënten (n=240 aflibercept; 242 placebo). HR voor OS was in patiënten met RAS wildtype tumoren 0,7 (0,5-1,0) met een mediane totale overleving van 16 maanden voor patiënten behandeld met aflibercept, en 11,7 maanden voor patiënten behandeld met placebo.

Vergelijkende data in patiënten met RAS mutanttype tumoren toonde een HR voor totale overleving van 0,9 (0,7-1,2) met respectievelijk 12,6 en 11,2 mediane maanden voor aflibercept en placebo. Deze data zijn verkennend en de statistische interactietest was niet significant (gebrek aan bewijs voor heterogeniteit in behandelingseffect tussen de RAS wildtype en RAS mutant subgroepen).

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om studies uit te voeren met ZALTRAP in alle subgroepen van pediatrie patiënten met adenocarcinoom van het colon en het rectum (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen die hieronder worden beschreven, werden in grote mate afgeleid van een farmacokinetische populatie-analyse met gegevens van 1507 patiënten met verschillende types van gevorderde maligniteiten.

Absorptie

In preklinische tumormodellen waren biologisch actieve dosissen van aflibercept gecorreleerd met deze die nodig zijn om hogere concentraties circulerend vrij aflibercept te produceren dan van VEGF-gebonden aflibercept. De concentraties van circulerend VEGF-gebonden aflibercept stijgen met de dosis aflibercept totdat het grootste gedeelte beschikbare VEGF gebonden is. Verdere verhogingen van de dosis aflibercept leidden tot dosisgerelateerde verhogingen van de concentraties circulerend vrij aflibercept maar slechts kleine verdere stijgingen van de concentratie VEGF-gebonden aflibercept.

Bij patiënten wordt ZALTRAP intraveneus toegediend in de dosis van 4 mg/kg om de 2 weken waarbij er een overmaat aan circulerend vrij aflibercept is in vergelijking met VEGF-gebonden aflibercept.

In het aanbevolen dosisschema van 4 mg/kg om de 2 weken, waren de concentraties van vrij aflibercept bijna steady-state-spiegels tegen de tweede behandelcyclus met nagenoeg geen accumulatie (accumulatie ratio van 1,2 in steady-state in vergelijking met de eerste toediening).

Distributie

Het distributievolume van vrij aflibercept in steady-state is ongeveer 8 liter.

Biotransformatie

Er werden geen metabolisatiestudies uitgevoerd met aflibercept omdat het een proteïne is. Er wordt verwacht dat aflibercept wordt afgebroken tot kleine peptiden en individuele aminozuren.

Eliminatie

Vrij aflibercept wordt voornamelijk geklaard door binding aan endogeen VEGF om een stabiel, inactief complex te vormen. Zoals met andere grote proteïnen wordt verwacht dat zowel vrij als gebonden aflibercept langzamer wordt geklaard door andere biologische mechanismen, zoals proteolytisch katabolisme.

In dosissen hoger dan 2 mg/kg was de klaring van vrij aflibercept ongeveer 1,0 l/dag met een terminale halfwaardetijd van 6 dagen.

Proteïnen met hoog moleculair gewicht worden niet geklaard via de nieren; derhalve wordt verwacht dat de renale eliminatie van aflibercept minimaal is.

Lineariteit/non-lineariteit

In overeenstemming met de target-gemedieerde geneesmiddelendispositie heeft vrij aflibercept een snellere (niet-lineaire) klaring in dosissen lager dan 2 mg/kg, waarschijnlijk als gevolg van de hoge affiniteitsbinding van aflibercept aan endogeen VEGF. De lineaire klaring die wordt waargenomen in het dosisinterval van 2 tot 9 mg/kg is waarschijnlijk te wijten aan niet-verzadigbare biologische eliminatiemechanismen zoals proteïne katabolisme.

Andere speciale populaties

Ouderen

Er was geen effect van de leeftijd op de farmacokinetiek van vrij aflibercept.

Ras

Er werd geen invloed van ras geïdentificeerd in de populatie-analyse.

Geslacht

Geslacht was de meest significante co-variabele om de interindividuele variabiliteit te verklaren van vrije afliberceptklaring en –distributievolume met een 15,5% hogere klaring en een 20,6% hoger distributievolume bij mannen vergeleken met vrouwen. Deze verschillen hebben geen invloed op de blootstelling aan aflibercept omdat de dosering gebeurt op basis van het lichaamsgewicht. Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van het geslacht.

Gewicht

Gewicht had een invloed op de klaring en het distributievolume van vrij aflibercept, wat leidde tot een toename met 29% in de blootstelling aan aflibercept bij patiënten met een gewicht ≥ 100 kg.

Leverfunctiestoornis

Er werden geen formele studies met ZALTRAP uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. In een farmacokinetische populatie-analyse met gegevens van 1507 patiënten met verschillende types van gevorderde maligniteiten die ZALTRAP met of zonder chemotherapie kregen, werden 63 patiënten met een

lichte leverfunctiestoornis (totale bilirubine $>1,0 \times - 1,5 \times$ ULN en om het even welke ASAT) en 5 patiënten met een matige leverfunctiestoornis (totale bilirubine $>1,5 \times - 3 \times$ ULN en om het even welke ASAT) behandeld met ZALTRAP. Bij deze patiënten met een lichte en matige leverfunctiestoornis was er geen invloed op de klaring van aflibercept. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (totale bilirubine $>3 \times$ ULN en om het even welke ASAT).

Nierfunctiestoornis

Er werden geen formele studies met ZALTRAP uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Een farmacokinetische populatie-analyse werd uitgevoerd met gegevens van 1507 patiënten met verschillende types van gevorderde maligniteiten die ZALTRAP met of zonder chemotherapie kregen. Deze populatie omvatte: 549 patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (CL_{CR} tussen 50-80 ml/min), 96 patiënten met een matige nierfunctiestoornis (CL_{CR} tussen 30-50 ml/min), en 5 patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{CR} <30$ ml/min). Deze farmacokinetische populatie-analyse toonde geen klinisch significante verschillen in de klaring of de systemische blootstelling (AUC) van vrij aflibercept bij patiënten met een matige en lichte nierfunctiestoornis bij de dosis van 4 mg/kg ZALTRAP in vergelijking met de algemene bestudeerde populatie. Er kon geen conclusie getrokken worden voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis omwille van de zeer beperkte beschikbare gegevens. Bij de enkele patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis was de blootstelling aan het geneesmiddel vergelijkbaar met deze die werd waargenomen bij patiënten met een normale nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie en farmacologie bij dieren

Wekelijkse of tweewekelijkse intraveneuze toediening van aflibercept aan cynomolgus-apen gedurende maximaal 6 maanden leidde tot veranderingen in het bot (effecten op de groeischijf en op het axiale en appendiculaire skelet), de neusholte, de nieren, de ovaria en de bijnieren. De meeste aflibercept-gerelateerde bevindingen werden waargenomen vanaf de laagst geteste dosis die overeenstemt met plasmablootstellingen die vergelijkbaar zijn met deze die waargenomen worden in de therapeutische dosis bij patiënten. De meeste aflibercept-geïnduceerde effecten waren reversibel na een geneesmiddelvrije periode van 5 maanden, met uitzondering van de bevindingen van het skelet en de neusholte. De meeste bevindingen werden beschouwd als gerelateerd aan de farmacologische activiteit van aflibercept.

De toediening van aflibercept leidde tot een vertraagde wondgenezing bij konijnen. In modellen van huidwonden door excisie en incisie over de volle dikte, verminderde de toediening van aflibercept de fibreuze respons, neovascularisatie, epidermale hyperplasie/re-epithelialisatie en tensiele sterkte. Aflibercept verhoogde de bloeddruk bij normotensieve knaagdieren.

Carcinogenese en mutagenese

Er werden geen studies uitgevoerd om de carcinogeniciteit of de mutageniciteit van aflibercept te evalueren.

Verminderde fertiliteit

Er werden geen specifieke studies met aflibercept uitgevoerd bij dieren om het effect op de fertiliteit te evalueren. De resultaten van een toxiciteitsstudie met herhaalde dosissen suggereren echter dat aflibercept de reproductiefunctie en de fertiliteit zou verminderen. Bij seksueel rijpe vrouwelijke cynomolgus-apen werd remming van de ovariële functie en de folliculaire ontwikkeling aangetoond. Deze dieren hadden ook geen normale menstruatiecyclus meer. Bij seksueel rijpe mannelijke cynomolgus-apen werden een afname in de motiliteit van de spermatozoïden en een verhoogde incidentie van morfologische afwijkingen van de spermatozoïden waargenomen. Er was geen blootstellingsmarge voor patiënten in relatie tot deze effecten. Deze resultaten waren volledig reversibel binnen de 8-18 weken na de laatste injectie.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Aflibercept bleek embryotoxisch en teratogeen te zijn indien het intraveneus werd toegediend aan drachtige konijnen om de 3 dagen tijdens de organogeneseperiode (dagen 6 tot 18 van de dracht) in dosissen die ongeveer 1 tot 15 maal hoger waren dan de dosis bij de mens van 4 mg/kg om de 2 weken. De waargenomen

effecten omvatten een afname van het maternaal lichaamsgewicht, een verhoogd aantal foetale resorpties en een verhoogde incidentie van externe, viscerale misvormingen en skeletmisvormingen bij de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Natriumchloride
Natriumcitraatdihydraat
Citraanzuurmonohydraat
Polysorbaat 20
Natriumfosfaat dibasisch heptahydraat
Natriumfosfaat monobasisch monohydraat
Natriumhydroxide en/of zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Na verdunning in de infusiezak

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C en gedurende 8 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch standpunt dient de oplossing voor infusie onmiddellijk gebruikt te worden. Indien ze niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartermijnen en voorwaarden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de bereider en zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C mogen zijn tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- 4 ml concentraat in een injectieflacon van 5 ml van helder borosilicaat glas (type I) verzegeld met een felscapsule met flip-off dop en geïntegreerde gelamineerde dichtingsschijf. Verpakkingsgrootte van 1 of 3 injectieflacons.
- 8 ml concentraat in een injectieflacon van 10 ml van helder borosilicaat glas (type I) verzegeld met een felscapsule met flip-off dop en geïntegreerde gelamineerde dichtingsschijf. Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

ZALTRAP is een steriel, pyrogeenvrij concentraat zonder bewaarstoffen; derhalve moet de oplossing voor infusie bereid worden door medisch personeel dat gebruik maakt van veilige bereidingsprocedures en een aseptische techniek.

Voorzichtigheid is vereist bij de bereiding van ZALTRAP, rekening houdend met het gebruik van afschermende hulpmiddelen, persoonlijk beschermend materiaal (bijv. handschoenen) en procedures voor de bereiding.

Bereiding van de infusieoplossing

- Inspecteer de ZALTRAP injectieflacon visueel voor gebruik. De concentraatoplossing moet helder zijn en mag geen partikels bevatten.
- Op basis van de vereiste dosis voor de patiënt, trekt u het benodigde volume ZALTRAP-concentraat op uit de injectieflacon. Er kan meer dan 1 injectieflacon nodig zijn voor de bereiding van de infusieoplossing.
- Verdun dit tot het vereiste toedieningsvolume met 0,9% natriumchloride, oplossing voor injectie 9 mg/ml, of glucoseoplossing 5% voor infusie. De concentratie van de uiteindelijke ZALTRAP-oplossing voor intraveneuze infusie moet binnen het interval van 0,6 mg/ml tot 8 mg/ml aflibercept blijven.
- DEHP-bevattende PVC-infusiezakken of polyolefine infusiezakken moeten gebruikt worden.
- De verdunde oplossing moet voor de toediening visueel geïnspecteerd worden op partikels en verkleuring. Als er verkleuring of partikels worden waargenomen, moet de gereconstitueerde oplossing afgevoerd worden.
- ZALTRAP is een injectieflacon voor eenmalig gebruik. Prik de flacon niet opnieuw aan na de eerste punctie. Al het ongebruikte concentraat moet afgevoerd worden.

Toediening van de oplossing voor infusie

Verdunde oplossingen van ZALTRAP moeten toegediend worden met behulp van infusiesets die een polyethersulfonfilter van 0,2 micron bevatten.

De infusiesets moeten gemaakt zijn uit één van de volgende materialen:

- polyvinylchloride (PVC) met bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP)
- DEHP-vrij PVC met trioctyl-trimellitaat (TOTM)
- polypropyleen
- met polyethyleen beklede PVC
- polyurethaan

Filters gemaakt van polyvinylideenfluoride (PVDF) of nylon mogen niet gebruikt worden.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 februari 2013
Datum van laatste verlenging: 21 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZALTRAP 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
aflibercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een injectieflacon met 4 ml bevat 100 mg aflibercept (25 mg/ml).
Een injectieflacon met 8 ml bevat 200 mg aflibercept (25 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sucrose, natriumchloride, natriumcitraatdihydraat, citroenzuurmonohydraat, polysorbaat 20, natriumfosfaat dibasisch heptahydraat, natriumfosfaat monobasisch monohydraat, natriumhydroxide en/of zoutzuur en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

100 mg/4 ml
1 injectieflacon
3 injectieflacons

200 mg/8 ml
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Injectieflacon voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Alleen voor intraveneus gebruik. Enkel na verdunning gebruiken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na verdunning: zie bijsluiter.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN
TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ZALTRAP 25 mg/ml steriel concentraat
Aflibercept
Alleen voor intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ZALTRAP 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie aflibercept

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig of moet u hem aan toekomstige gezondheidszorgverleners geven.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ZALTRAP en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ZALTRAP en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is ZALTRAP en hoe werkt het?

ZALTRAP bevat de werkzame stof aflibercept, een eiwit dat de groei van nieuwe bloedvaten binnenin de tumor verhindert. De tumor heeft voedingsstoffen en zuurstof vanuit het bloed nodig om te groeien. Door de groei van de tumorbloedvaten te remmen, helpt ZALTRAP de groei van de tumor te stoppen of af te remmen.

Waarvoor wordt ZALTRAP gebruikt?

ZALTRAP is een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van gevorderde vormen van kanker van het colon of het rectum (delen van de dikke darm) bij volwassenen. Het zal toegediend worden samen met andere geneesmiddelen, ‘chemotherapie’ genaamd, waaronder ‘5-fluorouracil’, ‘folinezuur’ en ‘irinotecan’.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- In het oog, want ZALTRAP kan uw oog ernstig beschadigen.

Lees ook de bijsluiters van de andere geneesmiddelen (‘chemotherapie’) die deel uitmaken van uw behandeling om na te gaan of deze geschikt zijn voor u. Twijfelt u of er redenen zijn waarom u deze geneesmiddelen niet kunt gebruiken? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u ZALTRAP krijgt en tijdens de behandeling als:

- u bloedingen heeft of als u een bloeding bemerkt na de behandeling (zie rubriek 4) of als u zich extreem moe, zwak of duizelig voelt, of als u veranderingen bemerkt in de kleur van uw ontlasting. Als de bloeding ernstig is, zal uw arts uw behandeling met ZALTRAP stoppen. Dit komt omdat ZALTRAP de kans op bloedingen kan verhogen.

- U mond- of tandproblemen heeft zoals een slecht gebit, tandvleesaandoeningen, of als het trekken van een tand of kies gepland staat en vooral als u eerder behandeld bent met een bisfosfonaat (gebruikt om botaandoeningen te behandelen of te voorkomen). Een bijwerking genaamd osteonecrose (botschade in de kaak) is gemeld bij kankerpatiënten die behandeld werden met ZALTRAP. U kunt geadviseerd worden om een tandheelkundige controle te laten uitvoeren voordat u start met de behandeling met ZALTRAP. Tijdens de behandeling met ZALTRAP dient u uw mond en gebit goed te verzorgen (inclusief regelmatig tandenpoetsen) en regelmatig tandheelkundige controles te laten uitvoeren. Als u een kunstgebit draagt, dient u ervoor te zorgen dat deze goed past. Als u ook intraveneuze bisfosfonaten eerder toegediend heeft gekregen of toegediend krijgt, dienen tandheelkundige behandelingen of tandheelkundige ingrepen (bijv. het trekken van een tand of kies) te worden vermeden. Informeer uw arts over uw tandheelkundige behandeling en informeer uw tandarts dat u behandeld wordt met ZALTRAP. Indien u problemen bemerkt met uw mond of gebit tijdens of na de behandeling met ZALTRAP, zoals losse tanden, pijn of zwelling, slechte genezing van zweren of afscheiding, informeer dan direct uw arts en tandarts. Dit kunnen namelijk tekenen zijn van osteonecrose van de kaak.
- u ziekten heeft waarbij uw darmen ontstoken zijn, zoals ontsteking van een deel van de darmwand (diverticulitis), maagzweren of colitis. ZALTRAP kan namelijk het risico op het ontstaan van gaten in de darmwand verhogen. Als dit bij u gebeurt, zal uw arts uw behandeling met ZALTRAP stoppen.
- u een abnormale buisachtige verbinding of gang in het lichaam heeft tussen inwendige organen en de huid of andere weefsels (een fistel). Als bij u een dergelijke verbinding of gang ontstaat tijdens de behandeling, zal uw arts uw behandeling met ZALTRAP stoppen.
- u een hoge bloeddruk heeft. ZALTRAP kan uw bloeddruk verhogen (zie rubriek 4); uw arts zal uw bloeddruk moeten controleren en uw bloeddrukverlagende geneesmiddelen of uw dosis van ZALTRAP aanpassen. Omdat een hoge bloeddruk deze problemen kan verergeren is het daarom ook belangrijk dat u het aan uw arts, apotheker of verpleegkundige vertelt als u andere hartproblemen heeft.
- Als u een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie) heeft of heeft gehad.
- u zich tijdens inspanning of bij het liggen benauwd voelt (dyspnoea), last heeft van oververmoeidheid of zwelling van het been. Dit zijn mogelijke symptomen van hartfalen.
- u klachten heeft die wijzen op een bloedprop (zie rubriek 4). De klachten van een bloedprop kunnen variëren afhankelijk van waar deze voorkomt (vb. longen, benen, hart of hersenen) en kunnen symptomen omvatten zoals pijn op de borst, hoesten, kortademigheid of ademhalingsmoeilijkheden. Andere klachten zijn onder andere zwelling van één of beide benen, pijn of gevoeligheid in één of beide benen, ontkleuring van de huid en warme huid op het aangetaste been of zichtbare aders. Het kan ook voorkomen als plotse gevoelloosheid of een zwak gevoel in het gezicht, armen of benen. Andere klachten zijn onder andere: zich verward voelen, problemen met het zicht, problemen met lopen, coördinatie- of evenwichtsproblemen, problemen om woorden te zeggen of een spraakstoornis. Als u een van deze symptomen waarneemt, moet u dit onmiddellijk aan uw arts melden aangezien uw arts deze symptomen eventueel wil behandelen en uw behandeling met ZALTRAP stopzetten.
- u nierklachten (eiwitten in de urine) heeft. In dit geval zal uw arts uw nierfunctie controleren en het mogelijk nodig achten om uw dosis ZALTRAP aan te passen.
- uw aantal witte bloedcellen te laag is. ZALTRAP kan het aantal witte bloedcellen in uw bloed verlagen; uw arts zal uw aantal witte bloedcellen controleren en kan u aanvullende geneesmiddelen geven om dit aantal te verhogen. Als uw aantal witte bloedcellen te laag is, kan uw arts het nodig achten om uw behandeling uit te stellen.

- u ernstige of langdurige diarree heeft, misselijk bent of braakt – deze bijwerkingen kunnen ernstig verlies van lichaamsvloeistoffen (dehydratie) veroorzaken. Uw arts kan het nodig achten om u te behandelen met andere geneesmiddelen en/of intraveneus vloeistoffen toe te dienen.
- u ooit allergieën heeft gehad – ernstige allergische reacties kunnen optreden tijdens de behandeling met ZALTRAP (zie rubriek 4). Uw arts kan het nodig achten de allergische reactie te behandelen of uw behandeling met ZALTRAP te stoppen.
- u een tandextractie of een operatie heeft ondergaan tijdens de voorbije 4 weken, of als u een operatie of een tandheelkundige ingreep moet ondergaan, of als u na een operatie een wond heeft die niet genezen is. Uw arts zal de behandeling tijdelijk stoppen voor en na de operatie.
- u stuipen (convulsies) krijgt. Als u veranderingen in uw zicht of verwarring ondervindt, kan uw arts uw behandeling met ZALTRAP stoppen.
- u 65 jaar bent of ouder en last heeft van diarree, duizeligheid, zwakte, gewichtsverlies of ernstig verlies van lichaamsvloeistoffen (dehydratie). Uw arts moet u dan nauwlettend controleren.
- uw dagelijks activiteitsniveau beperkt is of verslechtert tijdens de behandeling. Uw arts moet u dan nauwlettend controleren.

Als één van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u twijfelt), raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u ZALTRAP krijgt en tijdens uw behandeling met ZALTRAP.

Tijdens de behandeling zal uw arts een aantal testen uitvoeren om de functie van uw lichaam te controleren en na te gaan hoe het geneesmiddel werkt. Deze testen kunnen omvatten: bloed- en urinetesten, röntgenfoto of andere scantechnieken en/of andere testen.

ZALTRAP wordt toegediend door een druppelinfusie in één van uw aders ('intraveneus') voor de behandeling van gevorderde vormen van kanker van het colon of het rectum. ZALTRAP mag niet in het oog geïnjecteerd worden omdat het ernstige schade kan toebrengen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor kinderen of jongeren tot 18 jaar omdat de veiligheid en de doeltreffendheid van het gebruik van ZALTRAP bij kinderen en jongeren niet aangetoond is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ZALTRAP nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift verkregen heeft of kruidengeneesmiddelen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Gebruik ZALTRAP niet tijdens de zwangerschap tenzij u en uw arts beslissen dat het voordeel voor u opweegt tegen elk mogelijk risico voor u of uw ongeboren baby.

Indien u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 'Anticonceptie' hieronder voor meer details over vrouwelijke en mannelijke anticonceptie). Dit geneesmiddel kan schade toebrengen aan uw ongeboren baby omdat het de vorming van nieuwe bloedvaten kan stoppen.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het is namelijk niet bekend of het geneesmiddel in de moedermelk overgaat.

ZALTRAP kan de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid beïnvloeden. Raadpleeg uw arts voor advies als u van plan bent om zwanger te worden of een kind te verwekken.

Anticonceptie

Mannen en vrouwen die kinderen kunnen verwekken of krijgen, moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken:

- tijdens de behandeling met ZALTRAP en
- gedurende minstens 6 maanden na de laatste dosis van de behandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt bijwerkingen ondervinden die uw zicht, concentratie of reactievermogen beïnvloeden. Als dit gebeurt, mag u geen voertuig besturen en geen instrumenten of machines bedienen.

Zaltrap bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat tot 22 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon. Dit komt overeen met 1,1% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

ZALTRAP zal aan u toegediend worden door een arts of verpleegkundige die ervaring heeft in het toedienen van 'chemotherapie'. Het wordt toegediend door een druppelinfusie in één van uw aders ('intraveneus'). ZALTRAP mag niet in het oog geïnjecteerd worden, omdat het geneesmiddel uw oog ernstig kan beschadigen.

Het geneesmiddel moet verdund worden voordat het wordt toegediend. In deze bijsluiter wordt praktische informatie gegeven voor de bereiding en de toediening van ZALTRAP voor artsen, verpleegkundigen en apothekers wanneer ze dit geneesmiddel gebruiken.

Hoeveel en hoe vaak zult u de behandeling krijgen?

- De druppelinfusie duurt ongeveer 1 uur.
- U zult gewoonlijk één infusie om de 2 weken krijgen.
- De aanbevolen dosis is 4 mg per kilogram lichaamsgewicht. Uw arts zal de juiste dosis voor u bepalen.
- Uw arts zal beslissen hoe vaak u het geneesmiddel zal krijgen en of de dosis veranderd moet worden.

ZALTRAP zal toegediend worden samen met andere chemotherapeutica waaronder '5-fluorouracil', 'folinezuur', en 'irinotecan'. Uw arts zal de aangepaste dosissen voor deze andere chemotherapeutica bepalen.

De behandeling zal voortgezet worden zolang uw arts denkt dat de behandeling u voordeel biedt en de bijwerkingen aanvaardbaar zijn.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen die hieronder worden vermeld, werden waargenomen wanneer ZALTRAP samen met chemotherapie werd toegediend.

Ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, als u één van de volgende ernstige bijwerkingen bemerkt – u heeft misschien dringend medische behandeling nodig:

- **Bloeding: Zeer vaak** (kan bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen) – dit zijn onder andere bloedingen uit de neus, maar het kan ook gaan om ernstige bloedingen in uw darmen en andere lichaamsdelen, die kunnen leiden tot de dood. De klachten zijn onder andere: zich zeer moe, zwak en/of duizelig voelen, of veranderingen in de kleur van uw ontlasting.
- **Pijn in de mond, tanden, kiezen en/of kaak, zwelling of niet-genezende zweren in de mond of kaak, afscheiding, gevoelloosheid of een zwaar gevoel in de kaak of loszittende tanden of kiezen: Soms** (kan bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen) – deze symptomen kunnen tekenen zijn van botschade in de kaak (osteonecrose). Informeer uw arts en tandarts onmiddellijk als u dergelijke symptomen bemerkt tijdens of na uw behandeling met ZALTRAP.
- **Gaten in de darm** (gastro-intestinale perforatie): **Soms** (kan bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen) – dit is een gat in de maag, de slokdarm of de darmen. Dit kan leiden tot de dood. Klachten kunnen bestaan uit maagpijn, braken, koorts of rillingen.
- **Verbindingen of gangen in het lichaam tussen inwendige organen en de huid of andere weefsels** (een fistel): **Vaak** (kan bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen) – deze abnormale buisvormige verbindingen of gangen kunnen bijvoorbeeld ontstaan tussen de darmen en uw huid. Soms, afhankelijk van waar dit gebeurt, kan u een abnormale afscheiding krijgen op die plaats. Neem in geval van twijfel contact op met uw arts.
- **Hoge bloeddruk** (hypertensie): **Zeer vaak** (kan bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen) – deze kan zich ontwikkelen of verergeren. Als uw bloeddruk niet onder controle is, kan dit een beroerte, hart- en nierklachten veroorzaken. Uw arts moet uw bloeddruk controleren tijdens de volledige duur van uw behandeling.
- **Hartfalen: Soms** (kan bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen) – symptomen kunnen zijn benauwdheid bij het liggen of tijdens inspanning, oververmoeidheid of zwelling van het been
- **Verstopping van de slagaders door een bloedprop** (arteriële trombo-embolische voorvallen): **Vaak** (kan bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen) – dit kan leiden tot een beroerte of een hartaanval. Klachten zijn onder andere: pijn op de borst of een zwaar gevoel op de borst, plotselinge gevoelloosheid of een zwak gevoel in het gezicht, armen of benen. Andere klachten zijn: zich verward voelen, problemen met het zicht, problemen met lopen, coördinatie- of evenwichtsproblemen of problemen om woorden te zeggen of een spraakstoornis.
- **Verstopping van de aders door een bloedprop** (veneuze trombo-embolische voorvallen): **Vaak** (kan bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen) – dit kan bestaan uit een bloedprop in de longen of de benen. De klachten zijn onder andere: pijn op de borst, hoesten, kortademigheid, ademhalingsmoeilijkheden of bloed ophoesten. Andere klachten zijn: zwelling van één of beide benen, pijn of gevoeligheid in één of beide benen bij het staan of lopen, warme huid op het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het aangetaste been of zichtbare aders.
- **Eiwitten in de urine** (proteïnurie): **Zeer vaak** (kan bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen) – dit wordt zeer vaak waargenomen in testen. Klachten zijn onder andere zwelling van de voeten of het volledige lichaam en het kan verband houden met een nierziekte.
- **Laag aantal witte bloedcellen** (neutropenie): **Zeer vaak** (kan bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen) – dit kan ernstige infecties veroorzaken. Uw arts zal regelmatig bloedtesten uitvoeren om uw aantal witte bloedcellen te controleren tijdens de volledige duur van uw behandeling. Uw arts kan u ook een geneesmiddel, ‘G-CSF’ genaamd, voorschrijven om complicaties te helpen voorkomen als uw aantal witte bloedcellen te laag is. Klachten van een infectie zijn onder andere: koorts, rillingen, hoest, een brandend

gevoel bij het plassen of spierpijn. U moet vaak uw lichaamstemperatuur meten tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

- **Diarree en dehydratie: Zeer vaak** (kan bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen) voor diarree en **Vaak** (kan bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen) voor dehydratie - ernstige diarree en braken kunnen ervoor zorgen dat u te veel lichaamsvoeistof verliest (dehydratie) en lichaamszouten (elektrolyten). Klachten zijn onder andere: duizeligheid in het bijzonder bij het opstaan vanuit een zittende positie. Het kan nodig zijn dat u naar het ziekenhuis gaat voor behandeling. Uw arts kan u geneesmiddelen geven om de diarree en het braken te stoppen of te behandelen.
- **Allergische reacties: Vaak** (kan bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen) – deze kunnen optreden binnen enkele minuten na uw infusie. Klachten van een allergische reactie zijn onder andere: huiduitslag of jeuk, roodheid van de huid, zich duizelig of zwak voelen, kortademigheid, beklemmend gevoel op de borst of in de keel, of zwelling van het gezicht. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u één van deze klachten vertoont tijdens of kort na een infusie van ZALTRAP.
- **Wonden die traag of helemaal niet genezen: Soms** (kan bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen) – dit is wanneer een wond moeilijk geneest of moeilijk gesloten blijft of als een genezen wond opnieuw opengaat. Uw arts zal dit geneesmiddel stoppen gedurende minstens 4 weken voor een geplande operatie en totdat de wond volledig genezen is.
- **Een bijwerking die uw zenuwstelsel aantast** ('posterior reversibel encephalopathy syndrome (PRES) ook bekend als het reversibele posterieure-leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS)): **Soms** (kan bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen) – klachten zijn onder andere: hoofdpijn, veranderingen van het zicht, zich verward voelen of epileptische aanval met of zonder een hoge bloeddruk.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van de bovenstaande bijwerkingen waarneemt.

Andere bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen)

- daling van het aantal witte bloedcellen (leukopenie);
- daling van het aantal cellen in het bloed die het bloed helpen stollen (trombocytopenie);
- verminderde eetlust;
- hoofdpijn;
- neusbloedingen;
- veranderingen in de stem, bv. een hese stem krijgen;
- ademhalingsmoeilijkheden;
- pijnlijke zweren in de mond;
- maagpijn;
- zwelling en gevoelloosheid van handen en voeten die optreedt bij chemotherapie (palmoplantair erythrocytosesthesiesyndroom);
- zich moe of zwak voelen;
- gewichtsverlies;
- nierklachten met een stijging van creatinine (een merkstof voor de nierfunctie);
- leverklachten met een stijging van leverenzymen.

Vaak (kan bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen)

- urineweginfectie;
- ontsteking in de neus en het bovenste deel van de keel;
- pijn in de mond of de keel;
- loopneus;
- aambeien, bloeding of pijn aan de anus;

- ontsteking in de mond;
- tandpijn;
- veranderingen van de huidskleur.

Soms (kan bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen)

- toename van eiwitten in de urine, toename van het cholesterolgehalte in het bloed, en zwelling door een overmaat aan vocht (oedeem) (nefrotisch syndroom);
- bloedpropjes in heel kleine bloedvaten (trombotische microangiopathie).

Niet bekend (frequentie kan niet worden geschat op basis van beschikbare data)

- een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de buitenverpakking en op het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Informatie over de bewaring en de termijn om ZALTRAP te gebruiken, nadat het is verdund en gebruiksklaar is, wordt beschreven in de rubriek “Praktische informatie voor medische personeel over de bereiding en toediening van ZALTRAP 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie” aan het einde van deze bijsluiters.

Gebruik ZALTRAP niet als u partikels (losse deeltjes) of verkleuring van het geneesmiddel in de injectieflacon of de infusiezak bemerkt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aflibercept. Eén ml concentraat bevat 25 mg aflibercept. Eén injectieflacon van 4 ml concentraat bevat 100 mg aflibercept. Eén injectieflacon van 8 ml concentraat bevat 200 mg aflibercept.
- De andere stoffen in dit middel zijn: sucrose, natriumchloride, natriumcitraatdihydraat, citroenzuur-monohydraat, polysorbaat 20, natriumfosfaat dibasisch heptahydraat, natriumfosfaat monobasisch monohydraat, natriumhydroxide en/of zoutzuur en water voor injecties.

Hoe ziet ZALTRAP eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ZALTRAP is een concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Het concentraat is een heldere kleurloze tot lichtgele vloeistof.

- 4 ml concentraat in een injectieflacon van 5 ml van helder borosilicaat glas (type I) verzegeld met een felscapsule met flip-off dop en geïntegreerde, gelamineerde dichtingsschijf. Verpakkingsgrootte van 1 of 3 injectieflacons.
- 8 ml concentraat in een injectieflacon van 10 ml van helder borosilicaat glas (type I) verzegeld met een felscapsule met flip-off dop en geïntegreerde, gelamineerde dichtingsschijf. Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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: Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

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

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

PRAKTISCHE INFORMATIE VOOR MEDISCH PERSONEEL OVER DE BEREIDING EN TOEDIENING VAN ZALTRAP 25 mg/ml CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE

Deze informatie is een aanvulling op de rubrieken 3 en 5 voor de gebruiker. Het is belangrijk dat u de volledige inhoud van deze procedure leest vóór de bereiding van de infusieoplossing.

ZALTRAP is een steriel, pyrogeenvrij concentraat zonder bewaarstoffen; derhalve moet de oplossing voor infusie bereid worden door medisch personeel dat gebruik maakt van veilige bereidingsprocedures en een aseptische techniek.

Voorzichtigheid is vereist bij de bereiding van ZALTRAP, rekening houdend met het gebruik van afschermdende hulpmiddelen, persoonlijk beschermend materiaal (bijv. handschoenen) en procedures voor de bereiding.

Bereiding van de infusieoplossing

- Inspecteer de ZALTRAP injectieflacon visueel voor gebruik. De concentraat-oplossing moet helder zijn en mag geen partikels bevatten.
- Op basis van de vereiste dosis voor de patiënt, trekt u het benodigde volume ZALTRAP-concentraat op uit de flacon. Er kan meer dan 1 flacon nodig zijn voor de bereiding van de infusieoplossing.
- Verdun dit tot het vereiste toedieningsvolume met natriumchloride 0,9%, oplossing voor injectie 9 mg/ml, of glucoseoplossing 5% voor infusie. De concentratie van de uiteindelijke ZALTRAP-oplossing voor intraveneuze infusie moet binnen het interval van 0,6 mg/ml tot 8 mg/ml aflibercept blijven.
- DEHP-bevattende PVC-infusiezakken of polyolefine infusiezakken moeten gebruikt worden.
- De verdunde oplossing moet voor de toediening visueel geïnspecteerd worden op partikels en verkleuring. Als er verkleuring of partikels worden waargenomen, moet de gereconstitueerde oplossing afgevoerd worden.
- ZALTRAP is een flacon voor eenmalig gebruik. Prik de flacon niet opnieuw aan na de eerste punctie. Al het ongebruikte concentraat moet afgevoerd worden.

Houdbaarheid na verdunning in de infusiezak

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C en gedurende 8 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch standpunt dient de oplossing voor infusie onmiddellijk gebruikt te worden. Indien ze niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartermijnen en -voorwaarden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de bereider en ze zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C mogen zijn, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Wijze van toediening

ZALTRAP mag uitsluitend als een intraveneuze infusie van 1 uur toegediend worden. Vanwege de hyperosmolaliteit (1000 mOsmol/kg) van het ZALTRAP-concentraat, mag het onverdunde ZALTRAP-concentraat niet toegediend worden als een intraveneuze shot of bolus. ZALTRAP mag niet toegediend worden als een intravitreale injectie (zie rubriek 2 van deze bijsluiter).

Elke injectieflacon concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Verdunde oplossingen van ZALTRAP moeten toegediend worden met behulp van infusiesets die een polyethersulfon filter van 0,2 micron bevatten.

De infusiesets moeten gemaakt zijn uit één van de volgende materialen:

- polyvinylchloride (PVC) met bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP)
- DEHP-vrij PVC met trioctyl-trimellitaat (TOTM)
- polypropyleen
- met polyethyleen beklede PVC
- polyurethaan

Filters gemaakt van polyvinylideenfluoride (PVDF) of nylon mogen niet gebruikt worden.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.