

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zaltrap 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 25 mg aflibercept*.

Ett hetteglass på 4 ml konsentrat inneholder 100 mg aflibercept.

Ett hetteglass på 8 ml konsentrat inneholder 200 mg aflibercept.

*Aflibercept er fremstilt i et mammalsk ekspresjonssystem i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) K-1 ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hvert 4 ml hetteglass inneholder 0,484 mmol natrium som tilsvarer 11,118 mg natrium, og hvert 8 ml hetteglass inneholder 0,967 mmol som tilsvarer 22,236 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zaltrap i kombinasjon med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyre (FOLFIRI) er indisert til voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft (MCRC) som er resistent mot eller har progrediert etter et behandlingsregime som inneholder oksaliplatin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zaltrap bør gis under overvåkning av en lege med erfaring med bruk av antineoplastiske legemidler.

Dosering

Anbefalt dosering av Zaltrap er 4 mg/kg kroppsvekt gitt som intravenøs infusjon i løpet av en time, etterfulgt av FOLFIRI-regimet. Dette regnes som én behandlingssyklus.

FOLFIRI-regimet som skal brukes er irinotekan 180 mg/m² intravenøs infusjon gitt i løpet av 90 minutter og folinsyre (dl racemisk) 400 mg/m² intravenøs infusjon gitt samtidig i løpet av 2 timer på dag 1 i en Y-slange, fulgt av en intravenøs bolusdose på 400 mg/m² 5-fluorouracil (5-FU), etterfulgt av 2400 mg/m² 5-FU gitt som kontinuerlig intravenøs infusjon i løpet av 46 timer.

Behandlingssyklusen gjentas hver 2. uke.

Behandling med Zaltrap bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer.

Dosejustering

Behandling med Zaltrap bør avsluttes ved (se pkt. 4.4):

- Alvorlig blødning
- Gastrointestinal (GI) perforasjon
- Fisteldannelse
- Hypertensjon som ikke lar seg kontrollere tilstrekkelig ved hjelp av antihypertensiv behandling, eller tilfeller av hypertensiv krise eller hypertensiv encefalopati
- Hjertesvikt og nedsatt ejeksjonsfraksjon
- Arteriell tromboembolisk hendelse (ATE)
- Venøs tromboembolisk hendelse grad 4 (inkludert lungeemboli)
- Nefrotisk syndrom eller trombotisk mikroangiopati (TMA)
- Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert bronkospasme, dyspné, angioødem og anafylaksi) (se pkt. 4.3 og 4.4)
- Nedsatt sårtilheling som gjør medisinsk intervensjon nødvendig
- Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) (også kalt reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS))

Zaltrap bør stoppes midlertidig i minst 4 uker før elektiv kirurgi (se pkt. 4.4).

Zaltrap /FOLFIRI Behandlingsutsettelse eller dosejustering	
Nøytropeni eller trombocytopeni (se pkt. 4.4 og 4.8)	Behandling med Zaltrap /FOLFIRI bør utsettes til antall nøytrofiler er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ eller antall blodplater er $\geq 75 \times 10^9/l$.
Febril nøytropeni eller nøytrophen sepsis	Irinotekandosen bør reduseres med 15-20 % i påfølgende behandlingssykluser. Ved tilbakefall bør 5-FU bolus- og infusjonsdosen reduseres med ytterligere 20 % i påfølgende behandlingssykluser. Ved tilbakefall etter dosereduksjon av irinotekan og 5-FU kan reduksjon av Zaltrap -dosen til 2 mg/kg vurderes. Bruk av granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) kan vurderes.
Milde til moderate hypersensitivitetsreaksjoner på Zaltrap (inkludert flushing, utslett, urtikaria og kløe) (se pkt. 4.4)	Infusjonen bør stoppes midlertidig inntil reaksjonen går over. Behandling med kortikosteroider og/eller antihistaminer kan brukes hvis klinisk indisert. Premedikasjon med kortikosteroider og/eller antihistaminer kan vurderes ved påfølgende behandlingssykluser.
Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert bronkospasme, dyspné, angioødem og anafylaksi) (se pkt. 4.3 og 4.4)	Behandling med Zaltrap /FOLFIRI bør avsluttes og relevant medisinsk behandling gis.
Zaltrap Behandlingsutsettelse og dosejustering	
Hypertensjon (se pkt. 4.4)	Zaltrap bør stoppes midlertidig inntil hypertensjonen er under kontroll. Ved gjentatt medisinsk signifikant eller alvorlig hypertensjon til tross for optimal behandling, bør Zaltrap seponeres inntil hypertensjonen er under kontroll, og dosen reduseres til 2 mg/kg for påfølgende behandlingssykluser.
Proteinuri (se pkt. 4.4)	Zaltrap bør stoppes midlertidig ved proteinuri ≥ 2 gram pr 24 timer og tas opp igjen ved proteinuri < 2 gram pr 24 timer. Ved tilbakefall bør behandlingen stoppes til proteinuri < 2 gram pr 24 timer, og dosen reduseres deretter til 2 mg/kg.

FOLFIRI Dosejustering ved bruk i kombinasjon med Zaltrap	
Alvorlig stomatitt og palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom (hånd-fot-syndrom)	5-FU bolusdosen bør reduseres og infusjonsdosen reduseres med 20 %.
Alvorlig diaré	<p>Irinotekandosen bør reduseres med 15-20 %.</p> <p>Ved tilbakefall av alvorlig diaré i påfølgende behandlingssyklus bør også 5-FU bolus- og infusjonsdosen reduseres med 20 %.</p> <p>FOLFIRI-behandlingen avsluttes dersom alvorlig diaré vedvarer etter begge dosereduksjonene.</p> <p>Behandling med legemidler mot diaré og rehydrering brukes etter behov.</p>

For ytterligere opplysninger om toksisitet relatert til irinotekan, 5-FU eller folinsyre, se de respektive preparatomtalene for disse.

Spesielle populasjoner

Eldre

I den pivotale studien på MCRC-pasienter var 28,2 % av pasientene ≥ 65 og < 75 år og 5,4 % av pasientene var ≥ 75 år. Ingen dosejustering av Zaltrap er nødvendig for eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier med Zaltrap hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er utført (se pkt. 5.2). Kliniske data tyder på at ingen endring i afliberceptdosen er nødvendig ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data for administrering av aflibercept hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier med Zaltrap hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er utført (se pkt. 5.2). Kliniske data tyder på at ingen endring i startdose er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er svært begrensede data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, disse pasientene må derfor behandles med forsiktighet.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Zaltrap i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen metastatisk kolorektalkreft.

Administrasjonsmåte

Zaltrap skal kun administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 1 time. Ufortynnet Zaltrap - konsentrat må ikke gis som intravenøs push eller bolus pga. Zaltrap -konsentratets hyperosmolalitet (1000 mOsmol/kg). Zaltrap må ikke gis som intravitreal injeksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hvert hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er kun til engangsbruk (enkeltdose).

Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner vedrørende fortyning av dette legemidlet før administrering, og for infusjonssett til administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor aflibercept eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Oftalmisk/intravitreal bruk pga. Zaltrap s hyperosmotiske egenskaper (se pkt. 4.4).

For kontraindikasjoner relatert til de enkelte komponentene i FOLFIRI (irinotekan, 5-FU og folinsyre), se disse respektive preparatomtaler.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødning

Økt blødningsrisiko, inkludert alvorlige og noen ganger fatale blødningstilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med aflibercept (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes med hensyn til tegn og symptomer på GI-blødning og annen alvorlig blødning. Aflibercept skal ikke gis til pasienter med alvorlig blødning (se pkt. 4.2).

Trombocytopeni har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med Zaltrap /FOLFIRI-regimet. Kontroll av totalt blodtall (CBC) med blodplater anbefales ved oppstart, før hver behandlingssyklus med aflibercept og ellers som nødvendig etter klinisk vurdering. Administrering av Zaltrap /FOLFIRI bør utsettes inntil platetallet er $\geq 75 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.2).

Gastrointestinal perforasjon

GI-perforasjon inkludert fatal GI-perforasjon har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med aflibercept (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes med hensyn til tegn og symptomer på GI-perforasjon. Afliberceptbehandlingen skal avsluttes hos pasienter som utvikler GI-perforasjon (se pkt. 4.2).

Fisteldannelse

Fisteldannelse, både i GI-systemet og utenfor GI-systemet, har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med aflibercept (se pkt. 4.8).

Afliberceptbehandlingen skal avsluttes hos pasienter som utvikler fistler (se pkt. 4.2).

Hypertensjon

Økt risiko for hypertensjon grad 3-4 (inkludert hypertensjon og ett tilfelle av essensiell hypertensjon) har blitt observert hos pasienter som er behandlet med Zaltrap /FOLFIRI-regimet (se pkt. 4.8).

Pre-eksisterende hypertensjon må være tilstrekkelig kontrollert før oppstart med aflibercept. Hvis blodtrykket ikke kan bli tilstrekkelig kontrollert skal ikke behandling med aflibercept initieres. Det anbefales å måle blodtrykket annenhver uke, inkludert før hver administrering eller som klinisk indisert i løpet av behandlingen med aflibercept. Ved hypertensjon ved afliberceptbehandling bør blodtrykket kontrolleres med passende antihypertensiv behandling og måles regelmessig. Ved gjentatt medisinsk signifikant eller alvorlig hypertensjon til tross for optimal behandling, bør aflibercept utsettes til blodtrykket er under kontroll, og afliberceptdosen bør reduseres til 2 mg/kg i de påfølgende sykluser. Aflibercept bør seponeres permanent hvis hypertensjonen ikke kan behandles tilfredsstillende med egnet antihypertensiv behandling eller redusert dose av aflibercept, eller hvis hypertensiv krise eller hypertensiv encefalopati oppstår (se pkt. 4.2).

Hypertensjon kan forverre underliggende kardiovaskulær sykdom. Forsiktighet må utvises ved Zaltrap-behandling av pasienter med signifikant kardiovaskulær sykdom som kransarteriesykdom eller kongestiv hjertesvikt i anamnesen. Pasienter med kongestiv hjertesvikt NYHA-klasse III eller IV bør ikke behandles med Zaltrap.

Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med <preparatnavn> må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

Hjertesvikt og nedsatt ejeksjonsfraksjon

Hjertesvikt og nedsatt ejeksjonsfraksjon har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med Zaltrap. Det bør vurderes om venstre ventrikkelfunksjon skal kontrolleres ved baseline og regelmessig under behandlingen med Zaltrap. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på hjertesvikt og nedsatt ejeksjonsfraksjon. Ved hjertesvikt og nedsatt ejeksjonsfraksjon skal behandling med Zaltrap avsluttes.

Trombotiske og emboliske hendelser

Arterielle tromboemboliske hendelser (ATE)

ATE (inkludert transitorisk iskemisk anfall, cerebrovaskulær hendelse, angina pectoris, intrakardial trombose, myokardinfarkt, arteriell emboli og iskemisk kolitt) har blitt observert hos pasienter som er behandlet med aflibercept (se pkt. 4.8).

Behandling med aflibercept skal avsluttes hos pasienter som utvikler en ATE (se pkt. 4.2).

Venøse tromboemboliske hendelser (VTE)

VTE inkludert dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (sjelden fatal) har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med aflibercept (se pkt. 4.8).

Zaltrap bør seponeres hos pasienter med livstruende (grad 4) tromboemboliske hendelser (inkludert lungeemboli) (se pkt. 4.2). Pasienter med DVT grad 3 bør behandles med antikoagulantia som klinisk indisert, og afliberceptbehandlingen fortsettes. Ved tilbakefall til tross for antikoagulasjonsbehandling bør afliberceptbehandlingen avsluttes. Pasienter med tromboemboliske hendelser av grad 3 eller lavere bør overvåkes nøye.

Proteinuri

Alvorlig proteinuri, nefrotisk syndrom og trombotisk mikroangiopati (TMA) har blitt sett hos pasienter behandlet med aflibercept (se pkt. 4.8).

Proteinuri bør overvåkes med strimmeltester for urin og/eller protein-kreatininratio i urin (UPCR) med hensyn på utvikling eller forverring av proteinuri før hver administrering av aflibercept. Pasienter med strimmeltestresultat på $\geq 2+$ for protein eller UPCR > 1 eller en protein-kreatininratio (PCR) > 100 mg/mmol bør gjennomføre en døgnurinoppsamling.

Administrering av aflibercept bør utsettes ved proteinuri ≥ 2 gram/døgn og gjenopptas når proteinuri er < 2 gram/døgn. Ved tilbakefall bør administreringen utsettes til resultatet er < 2 gram/døgn og dosen bør reduseres til 2 mg/kg. Behandling med aflibercept bør avsluttes hos pasienter som utvikler nefrotisk syndrom eller TMA (se pkt. 4.2).

Nøytropeni og nøytropene komplikasjoner

Høyere insidens av nøytropene komplikasjoner (febril nøytropeni og nøytropen infeksjon) har blitt observert hos pasienter behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet (se pkt. 4.8).

Overvåkning av totalt blodtall (CBC) med differensiantelling er anbefalt ved baseline og før start av hver kur med aflibercept. Administrering av ZALTRAP/FOLFIRI bør utsettes til antall nøytrofiler er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (se pkt. 4.2). Terapeutisk bruk av G-CSF ved første tilfelle av nøytropeni grad ≥ 3 og sekundærprofylakse kan vurderes hos pasienter som kan ha økt risiko for nøytropenikomplikasjoner.

Diaré og dehydrering

Høyere insidens av alvorlig diaré har blitt observert hos pasienter behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet (se pkt. 4.8).

Dosejustering av FOLFIRI-regimet (se pkt. 4.2), legemidler mot diaré og rehydrering igangsettes etter behov.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet i den pivotale studien på MCRC-pasienter (se pkt. 4.8).

Hvis en alvorlig hypersensitivitetsreaksjon inntreffer (inkl. bronkospasme, dyspne, angioødem og anafylakse) skal aflibercept stoppes og relevante medisinske tiltak igangsettes (se pkt. 4.2).

Ved mild til moderat hypersensitivitetsreaksjon på Zaltrap (inkl. flushing, utslett, urtikaria og kløe) bør aflibercept stoppes midlertidig inntil reaksjonen har gått over. Behandling med kortikosteroider og/eller antihistaminer kan startes hvis klinisk indisert. Kortikosteroider og/eller antihistaminer som premedikasjon kan vurderes i påfølgende kurer (se pkt. 4.2). Pasienter som tidligere har hatt hypersensitivitetsreaksjoner bør behandles med forsiktighet da gjentatte hypersensitivitetsreaksjoner har blitt observert hos noen pasienter, til tross for profylakse, inkl. kortikosteroider.

Nedsatt sårtilheling

Aflibercept svekket sårtilheling i dyremodeller (se pkt. 5.3).

Potensiale for nedsatt sårtilheling (sårdehiscens, anastomotisk lekkasje) har blitt rapportert med aflibercept (se pkt. 4.8).

Aflibercept bør midlertidig stoppes minst 4 uker før elektiv kirurgi.

Det anbefales at behandling med aflibercept ikke startes før minst 4 uker etter større operasjoner, og ikke før operasjonssår er fullstendig leget. Ved mindre operasjoner som innleggelse av sentralvenøst kateter, biopsi og tanntrekking kan behandling med aflibercept startes/gjenopptas når operasjonssåret er leget. Aflibercept bør seponeres hos pasienter der nedsatt sårtilheling krever medisinsk intervensjon (se pkt. 4.2).

Osteonekrose i kjeven (ONJ)

Tilfeller av ONJ har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Zaltrap. Flere av disse hadde blitt behandlet tidligere eller samtidig med intravenøse bisfosfonater, hvor ONJ er en identifisert risiko. Forsiktighet skal utvises når Zaltrap og intravenøse bisfosfonater gis samtidig eller etter hverandre. Invasive dentale inngrep er også en identifisert risiko. Før behandling med Zaltrap starter bør en tannundersøkelse og evt. preventive tiltak vurderes. Hvis mulig bør invasive dentale inngrep unngås hos pasienter som får eller har fått behandling med intravenøse bisfosfonater (se pkt. 4.8).

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES ble ikke rapportert i den pivotale fase III-studien med MCRC-pasienter. I andre kliniske studier ble PRES rapportert hos pasienter som ble behandlet med aflibercept som monoterapi og i kombinasjon med andre kjemoterapeutika (se pkt. 4.8).

PRES kan vise seg ved endret mental status, epileptiske anfall, kvalme, oppkast, hodepine eller synsforstyrrelser. Diagnosen PRES bekreftes med magnetisk resonanstomografi (MR).

Aflibercept bør seponeres hos pasienter som utvikler PRES (se pkt. 4.2).

Eldre

Eldre pasienter ≥ 65 år hadde økt risiko for diaré, svimmelhet, asteni, vekttap og dehydrering. Nøye overvåkning er anbefalt for raskt å kunne oppdage og behandle tegn og symptomer på diaré og dehydrering og for å minimalisere potensiell risiko (se pkt. 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes svært begrensede data for behandling med aflibercept hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig for aflibercept (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Funksjonsstatus og komorbiditet

Pasienter med ECOG funksjonsstatus ≥ 2 eller som har signifikant komorbiditet kan ha høyere risiko for et dårlig klinisk utfall, og bør overvåkes nøye med hensyn til klinisk forverring.

Intravitreal bruk utenfor indikasjon

Zaltrap er en hyperosmotisk oppløsning som ikke er formulert for forlikelighet med det intraokulare miljøet. Zaltrap må ikke gis som intravitreal injeksjon (se pkt. 4.3).

ZALTRAP inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder opp til 22 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,1% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser og sammenligning mellom kliniske studier viste ingen farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner mellom aflibercept og FOLFIRI-regimet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide skal advares mot å bli gravide mens de behandles med Zaltrap, og skal få informasjon om den potensielle faren for fosteret. Kvinner som kan bli gravide og fertile menn må bruke sikker prevensjon i løpet av behandlingen og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det finnes ikke data fra bruk av aflibercept hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Siden angiogenese er nødvendig for fosterutviklingen kan angiogenesehemming etter administrering av Zaltrap føre til bivirkninger med hensyn til graviditeten. Zaltrap må bare brukes dersom den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen ved graviditet. Dersom pasienten blir gravid i løpet av behandlingen med Zaltrap, skal hun få informasjon om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Ingen studier for å undersøke Zaltraps virkning på morsmelkproduksjon, overgang i morsmelk eller påvirkning på det diende barnet er utført.

Det er ikke kjent om aflibercept skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. En beslutning om eventuelt å fortsette amming eller å avslutte/avstå fra amming må ta i betraktning både fordelen med morsmelk for det diende barnet og nytten av behandling for kvinnen.

Fertilitet

Basert på studier med aper er det høyst sannsynlig at mannlig og kvinnelig fertilitet blir påvirket av afliberceptbehandling (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zaltrap har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasienter får symptomer som nedsetter syn, konsentrasjon eller reaksjonsevne, bør de rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av Zaltrap i kombinasjon med FOLFIRI ble evaluert i en fase III-studie med 1216 pasienter som var tidligere behandlet for metastatisk kolorektalkreft. 611 pasienter ble behandlet med

Zaltrap 4 mg/kg hver andre uke (en kur) og 605 pasienter ble behandlet med placebo/FOLFIRI. Pasientene fikk mediant 9 kurer med Zaltrap/FOLFIRI-regimet.

De vanligste bivirkningene (alle grader, ≥ 20 % insidens) rapportert med minst 2 % høyere insidens for Zaltrap/FOLFIRI-regimet sammenlignet med placebo/FOLFIRI-regimet etter synkende frekvens var leukopeni, diaré, nøytropeni, proteinuri, økt aspartat-aminotransferase (ASAT), stomatitt, utmattelse, trombocytopeni, økt alanin-aminotransferase (ALAT), hypertensjon, vekttap, redusert appetitt, epistaksis, magesmerter, dysfoni, økt serumkreatinin og hodepine (se tabell 1).

De vanligst rapporterte bivirkningene grad 3-4 (≥ 5 % insidens) rapportert med minst 2 % høyere insidens for Zaltrap/FOLFIRI-regimet sammenlignet med placebo/FOLFIRI-regimet etter synkende frekvens var nøytropeni, diaré, hypertensjon, leukopeni, stomatitt, utmattelse, proteinuri og asteni (se tabell 1).

De vanligste bivirkningene som førte til permanent avbrutt behandling hos ≥ 1 % av pasientene som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet var karsykdommer (3,8 %) inkludert hypertensjon (2,3 %), infeksjoner (3,4 %), asteni/utmattelse (1,6 %, 2,1 %), diaré (2,3 %), dehydrering (1 %), stomatitt (1,1 %), nøytropeni (1,1 %), proteinuri (1,5 %) og lungeemboli (1,1 %).

Tabellarisk oppsummering av bivirkninger

Bivirkninger og unormale laboratorietestresultater rapportert hos pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet er listet opp i tabell 1 etter MedDRA organklassesystem og frekvenskategorier. Bivirkninger i tabell 1 er definert som enten enhver uønsket klinisk reaksjon eller unormal laboratorieverdi med ≥ 2 % høyere insidens (alle grader) i afliberceptgruppen sammenlignet med placebogruppen i MCRC-studien, inkludert de som ikke nådde denne terskelverdien, men som var i overensstemmelse med anti-VEGF-klassen og ble sett i en av aflibercept-studiene. Intensiteten til bivirkningene er gradert i henhold til NCI CTC versjon 3.0 (grad $\geq 3 = G \geq 3$). Bivirkningene innenfor hver frekvens er listet opp etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er basert på alle grader og er definert slik: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 – Bivirkninger rapportert hos pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet i den kliniske MCRC-studien

Organklassesystem Frekvenskategori	Bivirkning	
	Alle grader	Grad ≥ 3
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Svært vanlige	Infeksjon (1)	Infeksjon (1)
Vanlige	Nøytrophen infeksjon/sepsis (1) Urinveisinfeksjon Nasofaryngitt	Nøytrophen infeksjon/sepsis (1)
Mindre vanlige		Urinveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige	Leukopeni (2) Nøytropeni (1), (2) Trombocytopeni (2)	Leukopeni (2) Nøytropeni (2)
Vanlige	Febril nøytropeni	Febril nøytropeni Trombocytopeni (2)
Forstyrrelser i immunsystemet		
Vanlige	Hypersensitivitet (1)	
Mindre vanlige		Hypersensitivitet (1)

Organklassesytem Frekvenskategori	Bivirkning	
	Alle grader	Grad ≥ 3
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige	Redusert appetitt Vekttap	
Vanlige	Dehydrering (1)	Dehydrering (1) Redusert appetitt Vekttap
Nevrologiske sykdommer		
Svært vanlige	Hodepine	
Vanlige		Hodepine
Mindre vanlige	PRES (1), (4)	PRES (1), (4)
Hjertesykdommer		
Mindre vanlige	Hjertesvikt	
Sjeldne	Nedsatt ejeksjonsfraksjon	
Karsykdommer		
Svært vanlige	Hypertensjon (1) Blødning (1)	Hypertensjon
Vanlige	Arteriell tromboemboli (1) Venøs tromboemboli (1)	Arteriell tromboemboli (1) Venøs tromboemboli (1) Blødning (1)
Ikke kjent	Aneurismer og arteriedisseksjoner	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Svært vanlige	Dyspné Epistaksis Dysfoni	
Vanlige	Orofaryngeal smerte Rennende nese	
Mindre vanlige		Dyspné Epistaksis Dysfoni Orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige	Diaré (1) Stomatitt Abdominalsmerter Smerter i øvre abdomen	Diaré (1) Stomatitt
Vanlige	Blødning fra rektum Fistel (1) Aftøs stomatitt Hemorroider Proktalgi Tannverk	Abdominalsmerter Smerter i øvre abdomen

Organklasser Frekvenskategori	Bivirkning	
	Alle grader	Grad ≥ 3
Mindre vanlige	GI perforasjon (1)	GI perforasjon (1) Blødning fra rektum Fistel (1) Aftøs stomatitt Proktalgi
Sykdommer i lever og galleveier		
Svært vanlige	Økt ASAT (2) Økt ALAT (2)	
Vanlige		Økt ASAT (2) Økt ALAT (2)
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige	Hånd-fot-syndrom	
Vanlige	Hyperpigmentering av huden	Hånd-fot-syndrom
Mindre vanlige	Nedsatt sårtilheling (1)	Nedsatt sårtilheling (1)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Mindre vanlige	Osteonekrose i kjeven (ONJ)	
Sykdommer i nyre og urinveier		
Svært vanlige	Proteinuri (1),(3) Økt serumkreatinin	
Vanlige		Proteinuri (1),(3)
Mindre vanlige	Nefrotisk syndrom (1) Trombotisk mikroangiopati (1)	Nefrotisk syndrom (1) Trombotisk mikroangiopati (1)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige	Asteniske tilstander	Asteniske tilstander
<p>Merknad: Bivirkninger er rapportert i henhold til MedDRA versjon MEDDRA13.1 og gradert i henhold til NCI CTC versjon 3.0</p> <p>(1) Se "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" i dette avsnittet</p> <p>(2) Basert på laboratorieverdier (prosenter regnet ut på pasienter med laboratorieprøver)</p> <p>(3) Sammenstilling av kliniske data og laboratoriedata</p> <p>(4) Ikke rapportert i MCRC-studien. I andre studier ble imidlertid PRES rapportert hos pasienter behandlet med aflibercept monoterapi og i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske regimer enn FOLFIRI</p>		

Anemi, kvalme, oppkast, forstoppelse, alopeci, økt alkalisk fosfatase og hyperbilirubinemi oppsto hos ≥ 20 % av pasientene i den pivotale MCRC-studien. Dette var sammenlignbart mellom gruppene, og forskjellen mellom gruppene var ikke høyere enn ≥ 2 % insidens for Zaltrap/FOLFIRI-regimet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødning

Pasienter som behandles med Zaltrap har økt risiko for blødning, inkludert alvorlige og noen ganger fatale blødningstilfeller. I den pivotale studien på MCRC-pasienter ble tilfeller av blødning (alle grader) rapportert hos 37,8 % av pasientene som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet sammenlignet med 19,0 % av pasientene som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Den hyppigst rapporterte formen for blødning var mindre alvorlig (grad 1-2) epistaksis hos 27,7 % av pasientene behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet. Blødning grad 3-4, inkludert GI-blødning, hematuri og blødning etter operasjoner, ble rapportert hos 2,9 % av pasientene som ble behandlet med

Zaltrap/FOLFIRI-regimet sammenlignet med 1,7 % av pasientene som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Alvorlig intrakraniell blødning og lungeblødning/hemoptysis inkludert fatale tilfeller har inntruffet hos pasienter som har blitt behandlet med Zaltrap i andre studier (se pkt. 4.4).

Gastrointestinal perforasjon

GI-perforasjon inkludert fatal GI-perforasjon har blitt rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med Zaltrap. I den pivotale studien på MCRC-pasienter ble GI-perforasjon (alle grader) rapportert hos 3 av 611 (0,5 %) pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og 3 av 605 (0,5 %) pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. GI-perforasjon grad 3-4 inntraff hos alle de 3 (0,5 %) pasientene som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet, og hos 2 (0,3 %) av pasientene som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Totalt i de tre placebokontrollerte fase III-studiene (kolorektal-, pankreas- og lungekreftpopulasjon) var insidensen av GI-perforasjon (alle grader) 0,8 % for pasienter som ble behandlet med Zaltrap og 0,3 % for pasienter behandlet med placebo. GI-perforasjon grad 3-4 inntraff hos 0,8 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap og 0,2 % av pasienter behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Fisteldannelse

Fisteldannelse, både GI og ikke-GI, har inntruffet hos pasienter som ble behandlet med Zaltrap. I den pivotale studien på MCRC-pasienter ble fistler (anale, enterovesikale, enterokutane, kolovaginale og intestinale) rapportert hos 9 av 611 pasienter (1,5 %) som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og 3 av 605 pasienter (0,5 %) som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Fisteldannelse grad 3 inntraff hos 2 pasienter som ble behandlet med Zaltrap (0,3 %) og hos 1 pasient som ble behandlet med placebo (0,2 %). Totalt i de tre placebokontrollerte fase III-studiene (kolorektal-, pankreas- og lungekreftpopulasjon) var insidensen av fistler (alle grader) 1,1 % for pasienter som ble behandlet med Zaltrap og 0,2 % for pasienter som ble behandlet med placebo. Fisteldannelse grad 3-4 inntraff hos 0,2 % av pasientene som ble behandlet med Zaltrap og 0,1 % av pasientene som ble behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Hypertensjon

I den pivotale studien på MCRC-pasienter ble hypertensjon (alle grader) rapportert hos 41,2 % av pasientene som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI og 10,7 % av pasientene som ble behandlet med placebo/FOLFIRI. Økt risiko for hypertensjon grad 3-4 (inkludert hypertensjon og ett tilfelle av essensiell hypertensjon) har blitt observert hos pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet. Hypertensjon grad 3 (der det ble nødvendig med justering av pågående antihypertensiv behandling eller behandling med mer enn ett legemiddel) ble rapportert hos 1,5 % av pasientene som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet og 19,1 % av pasientene som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet. Hypertensjon grad 4 (hypertensiv krise) ble rapportert hos 1 pasient (0,2 %) som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet. Av pasientene som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og som utviklet hypertensjon grad 3-4, startet det i løpet av de to første behandlingssyklusene hos 54 % (se pkt. 4.4).

Trombotiske og emboliske hendelser

Arterielle tromboemboliske hendelser

I den pivotale studien på MCRC-pasienter ble ATE (inkludert transitorisk iskemisk anfall, cerebrovaskulær skade, angina pectoris, intrakardial trombe, hjerteinfarkt, arteriell emboli og iskemisk kolitt) rapportert hos 2,6 % av pasientene som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og 1,5 % av pasientene som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Hendelser av grad 3-4 inntraff hos 11 pasienter (1,8 %) som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og 3 pasienter (0,5 %) som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Totalt i de tre placebokontrollerte fase III-studiene (kolorektal-, pankreas- og lungekreftpopulasjon) var insidensen av ATE (alle grader) 2,3 % for pasienter som ble behandlet med Zaltrap og 1,7 % for pasienter som ble behandlet med placebo. ATE grad 3-4 inntraff hos 1,7 % av pasientene som ble behandlet med Zaltrap og 1,0 % av pasientene som ble behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Venøse tromboemboliske hendelser

VTE omfatter dyp venetrombose og lungeemboli. I den pivotale studien på MCRC-pasienter inntraff VTE av alle grader hos 9,3 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og 7,3 % av pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. VTE grad 3-4 inntraff hos 7,9 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og 6,3 % av pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Lungeemboli inntraff hos 4,6 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og 3,5 % av pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Totalt i de tre placebokontrollerte fase III-studiene (kolorektal-, pankreas- og lungekreftpopulasjon) var insidensen av VTE (alle grader) 7,1 % for pasienter som ble behandlet med Zaltrap og 7,1 % for pasienter som ble behandlet med placebo.

Proteinuri

I den pivotale studien på MCRC-pasienter inntraff proteinuri (sammenstilling fra kliniske data og laboratoriedata) hos 62,2 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet sammenlignet med 40,7 % av pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Proteinuri grad 3-4 inntraff hos 7,9 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet sammenlignet med 1,2 % av pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Nefrotisk syndrom inntraff hos 2 pasienter (0,5 %) som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og ingen av pasientene som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. En pasient som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet som hadde proteinuri og hypertensjon, fikk diagnosen trombotisk mikroangiopati (TMA). Totalt i de tre placebokontrollerte fase III-studiene (kolorektal-, pankreas- og lungekreftpopulasjon) var insidensen av nefrotisk syndrom 0,5 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap og 0,1 % av pasienter som ble behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Nøytropeni og nøytropene komplikasjoner

I den pivotale studien på MCRC-pasienter inntraff nøytropeni av alle grader hos 67,8 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI og 56,3 % av pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI. Nøytropeni grad 3-4 inntraff hos 36,7 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet sammenlignet med 29,5 % av pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Den vanligst inntrufne nøytropene komplikasjonen av grad 3-4 var febril nøytropeni hos 4,3 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI sammenlignet med 1,7 % av pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI. Infeksjon/sepsis grad 3-4 inntraff hos 1,5 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og 1,2 % av pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet (se pkt. 4.4).

Infeksjoner

Infeksjoner opptrådte med høyere frekvens hos pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet (alle grader: 46,2 %; grad 3-4: 12,3 %) enn hos pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet (alle grader: 32,7 %; grad 3-4: 6,9 %), inkludert urinveisinfeksjon, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, infeksjon rundt kateter og tanninfeksjon.

Diaré og dehydrering

I den pivotale studien på MCRC-pasienter inntraff diaré (alle grader) hos 69,2 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI og 56,5 % av pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI. Dehydrering (alle grader) inntraff hos 9,0 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI og 3,0 % av pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI. Diaré grad 3-4 ble rapportert hos 19,3 % av pasientene som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet sammenlignet med 7,8 % av pasientene som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Dehydrering grad 3-4 ble rapportert hos 4,3 % av pasientene som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet sammenlignet med 1,3 % av pasientene som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet (se pkt. 4.4).

Hypersensitivitetsreaksjoner

I den pivotale studien på MCRC-pasienter ble alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner rapportert hos 0,3 % av pasientene som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og 0,5 % av pasientene som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet (se pkt. 4.4).

Nedsatt sårtilheling

Behandling med Zaltrap er forbundet med potensielt nedsatt sårtilheling (sårdehiscens, anastomotisk lekkasje). I den pivotale studien på MCRC-pasienter ble nedsatt sårtilheling rapportert hos 3 pasienter (0,5 %) som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og 5 pasienter (0,8 %) som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Nedsatt sårtilheling grad 3 ble rapportert hos 2 pasienter (0,3 %) som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og ingen pasienter som ble behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet. Totalt i de tre placebokontrollerte fase III-studiene (kolorektal-, pankreas- og lungekreftpopulasjon) var insidensen av nedsatt sårtilheling (alle grader) 0,5 % av pasienter som ble behandlet med Zaltrap og 0,4 % av pasienter som ble behandlet med placebo. Nedsatt sårtilheling grad 3-4 inntraff hos 0,2 % av pasientene som ble behandlet med Zaltrap og ingen av pasientene som ble behandlet med placebo (se pkt. 4.4).

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES ble ikke rapportert i den pivotale fase III-studien på MCRC-pasienter. I andre studier ble PRES rapportert hos pasienter som ble behandlet med Zaltrap monoterapi (0,5 %) og i kombinasjon med andre kjemoterapeutika (se pkt. 4.4).

Andre bivirkninger og unormale laboratorietestresultater rapportert med ≥ 5 % forskjell (alle grader) mellom pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet og placebo/FOLFIRI-regimet

Følgende bivirkninger og unormale laboratorietestresultater ble rapportert med ≥ 5 % forskjell (alle grader) hos pasienter som ble behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet sammenlignet med placebo/FOLFIRI-regimet (etter synkende frekvens): leukopeni (alle grader 78,3 % vs. 72,4 %, grad 3-4 15,6 % vs. 12,2 %), økt ASAT (alle grader 57,5 % vs. 50,2 %, grad 3-4 3,1 % vs. 1,7 %), stomatitt (alle grader 50,1 % vs. 32,9 %, grad 3-4 12,8 % vs. 4,6 %), utmattelse (alle grader 47,8 % vs. 39,0 %, grad 3-4 12,6 % vs. 7,8 %), trombocytopeni (alle grader 47,4 % vs. 33,8 %, grad 3-4 3,3 % vs. 1,7 %), økt ALAT (alle grader 47,3 % vs. 37,1 %, grad 3-4 2,7 % vs. 2,2 %), redusert appetitt (alle grader 31,9 % vs. 23,8 %, grad 3-4 3,4 % vs. 1,8 %), vekttap (alle grader 31,9 % vs. 14,4 %, grad 3-4 2,6 % vs. 0,8 %), dysfoni (alle grader 25,4 % vs. 3,3 %, grad 3-4 0,5 % vs. 0 %), hodepine (alle grader 22,3 % vs. 8,8 %, grad 3-4 1,6 % vs. 0,3 %), asteni (alle grader 18,3 % vs. 13,2 %, grad 3-4 5,1 % vs. 3,0 %), hånd-fot-syndrom (alle grader 11,0 % vs. 4,3 %, grad 3-4 2,8 % vs. 0,5 %), og hyperpigmentering av hud (alle grader 8,2 % vs. 2,8 %, grad 3-4 0 % vs. 0 %).

Pediatrik populasjon

Sikkerheten hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Av 611 pasienter behandlet med Zaltrap/FOLFIRI-regimet i den pivotale studien på MCRC-pasienter var 172 (28,2 %) i aldersgruppen ≥ 65 til < 75 år, og 33 (5,4 %) var ≥ 75 år. Eldre pasienter (≥ 65 år) kan være mer utsatt for å få bivirkninger. Insidensen av diaré, svimmelhet, asteni, vekttap og dehydrering var økt med ≥ 5 % hos eldre sammenlignet med yngre pasienter. Eldre pasienter må overvåkes nøye med hensyn til utvikling av diaré og potensielt dehydrering (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

I 3 placebokontrollerte fase III-studier var bivirkningene hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ved baseline som fikk Zaltrap (N=352) sammenlignbare med bivirkningene hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon (N=642). Et begrenset antall pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved baseline (N=49) ble behandlet med Zaltrap. Ikke-renale bivirkninger hos disse pasientene var generelt sammenlignbare hos pasienter med og uten nedsatt nyrefunksjon, bortsett fra at > 10 % høyere insidens av dehydrering (alle grader) ble rapportert (se pkt. 4.4).

Immunogenitet

Som for alle terapeutiske proteiner er det potensiale for immunogenitet med Zaltrap.

Totalt i de onkologiske kliniske studiene ble lik forekomst av lavtiter anti-legemiddel-antistoff-respons (ADA-respons) (etter baseline) i ADA-analysen observert både hos pasienter behandlet med placebo og Zaltrap (henholdsvis 3,3 % og 3,8 %). Høytiter antistoffresponser på aflibercept ble ikke påvist hos

noen pasienter. Sytten (17) pasienter behandlet med Zaltrap (1,6 %) og to (2) pasienter behandlet med placebo (0,2 %) var også positive i analysen på nøytraliserende antistoff. I den pivotale studien på MCRC-pasienter ble positiv respons i ADA-analysen observert med høyere nivåer hos pasienter behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet [18/526 (3,4 %)] enn med Zaltrap/FOLFIRI-regimet [8/521 (1,5 %)]. Positive resultater i nøytraliserende antistoffanalyse i den pivotale MCRC-studien var også høyere hos pasienter behandlet med placebo/FOLFIRI-regimet [2/526 (0,38 %)] enn med Zaltrap/FOLFIRI-regimet [1/521 (0,19 %)]. Det var ingen observert effekt på aflibercepts farmakokinetiske profil hos pasienter som var positive i immunogenitetsanalysene.

Gitt de liknende ADA-analyseresultatene hos pasienter behandlet med placebo og Zaltrap, vil den faktiske forekomsten av immunogenitet med Zaltrap basert på disse analysene trolig være overestimert.

Immunogenitetsdata er svært avhengig av sensitivitet og spesifisitet for analysen. I tillegg kan den observerte forekomsten av antistoffpositivitet i en analyse være påvirket av flere faktorer, inkludert prøvehåndtering, tidspunkt for prøvetaking, annen samtidig medisiner og underliggende sykdom. Derfor kan sammenligning av forekomsten av antistoffer mot Zaltrap og forekomsten av antistoffer mot andre produkter være villedende.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen data på sikkerheten av aflibercept gitt i doser høyere enn 7 mg/kg hver 2. uke eller 9 mg/kg hver 3. uke. De hyppigst observerte bivirkningene ved disse dosene var sammenlignbare med de som ble observert med den terapeutiske dosen.

Det finnes intet spesifikt antidot til Zaltrap-overdose. Tilfeller av overdose bør håndteres med passende støttetiltak spesielt med hensyn til overvåkning og behandling av hypertensjon og proteinuri. Pasienten bør være under tett medisinsk overvåkning med hensyn til bivirkninger (se pkt. 4.8).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X44

Virkningsmekanisme

Vaskulær endotelial vekstfaktor A og B (VEGF-A og VEGF-B) og placentale vekstfaktor (PlGF) tilhører VEGF-familien av angiogenetiske faktorer som kan virke som potente mitogene, kjemotaktiske og vaskulære permeabilitetsfaktorer for endotelceller. VEGF-A virker via to tyrosinkinasereseptorer, VEGFR-1 og VEGFR-2, på overflaten av endotelceller. PlGF og VEGF-B binder seg bare til VEGFR-1 som også finnes på overflaten av leukocytter. Overaktivering av disse reseptorene av VEGF-A kan føre til patologisk neovaskularisering og for høy vaskulær permeabilitet. PlGF knyttes også til patologisk neovaskularisering og rekruttering av betennelsesceller inn i svulster.

Aflibercept, også kjent som VEGF TRAP i vitenskapelig litteratur, er et rekombinant fusjonprotein som består av de VEGF-bindende delene av det ekstracellulære domenet på human VEGF-reseptor 1 og 2 satt sammen med Fc-delen av det humane IgG1. Aflibercept produseres ved rekombinant DNA-teknologi i det mammalske ekspresjonssystemet kinesisk hamsterovarieceller (CHO) K-1. Aflibercept

er et dimerisk glykoprotein med proteinmolekylvekt 97 kilodalton (kDa) og i tillegg glykosylering som utgjør 15 % av den totale molekylvekten, som gir en total molekylvekt på 115 kDa.

Aflibercept virker som en oppløselig lokkereseptor som binder VEGF-A med større affinitet enn de opprinnelige reseptorene, og i tillegg de relaterte ligandene PlGF og VEGF-B. Ved å virke som en ligandfelle forhindrer aflibercept at de endogene ligandene binder seg til sine reseptorer, og blokkerer derved reseptormediert signalisering.

Aflibercept blokkerer aktiveringen av VEGF-reseptorer og proliferering av endotelceller, og hindrer dermed vekst av nye blodårer som forsyner svulster med oksygen og næring.

Aflibercept binder seg til human VEGF-A (dissosiasjonskonstant ved likevekt K_D på 0,5 pM for VEGF-A₁₆₅ og 0,36 pM for VEGF-A₁₂₁), til human PlGF (K_D på 39 pM for PlGF-2), og til human VEGF-B (K_D på 1.92 pM) og danner et stabilt, inert kompleks uten påviselig biologisk aktivitet.

Farmakodynamiske effekter

Administrering av aflibercept til mus som var bærere av xenotransplanterte eller allotransplanterte svulster hemmet veksten av ulike krefttyper.

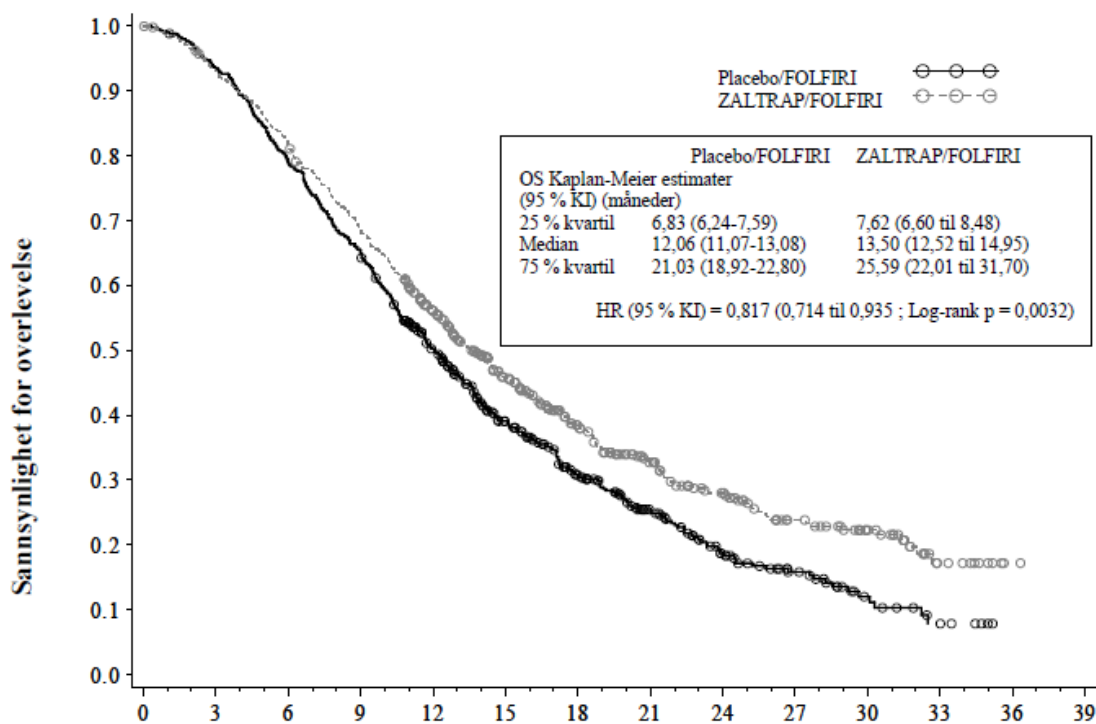
Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhet av aflibercept ble evaluert i en randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie hos pasienter med metastatisk kolorektalkreft som tidligere var behandlet med et oksaliplatinbasert regime med eller uten bevacizumab. Totalt 1226 pasienter ble randomisert (1:1) til å få enten Zaltrap (n = 612; 4 mg/kg som 1 times intravenøs infusjon på dag 1) eller placebo (n = 614) i kombinasjon med 5-fluorouracil pluss irinotekan [FOLFIRI: irinotekan 180 mg/m² intravenøs infusjon i løpet av 90 minutter og folinsyre (dl racemisk) 400 mg/m² intravenøs infusjon i løpet av 2 timer samtidig på dag 1 gjennom en Y-slange, etterfulgt av 5-FU 400 mg/m² intravenøs bolus, fulgt av 5-FU 2400 mg/m² kontinuerlig intravenøs infusjon i løpet av 46 timer]. Behandlingskurene i begge armene ble gjentatt hver 2. uke. Pasientene ble behandlet inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Det primære effektendepunktet var total overlevelse. Valg av behandling ble stratifisert i henhold til ECOG funksjonsstatus (0 versus 1 versus 2) og i henhold til tidligere behandling med bevacizumab (ja eller nei).

Det var god demografisk balanse mellom behandlingsarmene (alder, etnisitet, ECOG funksjonsstatus og tidligere behandling med bevacizumab). For de 1226 pasientene som var randomisert i studien var median alder 61 år, 58,6 % var menn, 97,8 % hadde baseline ECOG funksjonsstatus (FS) 0 eller 1, og 2,2 % hadde baseline ECOG funksjonsstatus 2. 89,4 % og 90,2 % av de 1226 randomiserte pasientene som ble behandlet med henholdsvis placebo/FOLFIRI-regimet og Zaltrap/FOLFIRI-regimet hadde tidligere fått oksaliplatinbasert kjemoterapi i en metastatisk/fremskreden setting. Ca. 10 % av pasientene (10,4 % og 9,8 % av pasientene som ble behandlet med henholdsvis placebo/FOLFIRI- og Zaltrap/FOLFIRI-regimet) hadde tidligere fått oksaliplatinbasert adjuvant kjemoterapi og progredierte ved eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant behandling. Oksaliplatinbaserte regimer ble gitt i kombinasjon med bevacizumab hos 373 pasienter (30,4 %).

Totale effektresultater for Zaltrap/FOLFIRI-regimet versus placebo/FOLFIRI-regimet er oppsummert i figur 1 og tabell 2.

Figur 1 – Total overlevelse (måneder) – Kaplan-Meier-kurver for behandlingsgrupper – ITT-populasjon



Antall i risikogruppen		Tid (måned)					
Placebo	614	485	286	131	51	14	
ZALTRAP	612	498	311	148	75	33	
Sannsynlighet for overlevelse (%)							
Placebo		79,1	50,3	30,9	18,7	12,0	
ZALTRAP		81,9	56,1	38,5	28,0	22,3	

Tabell 2 – Hovedeffektendepunkter^a – ITT-populasjon

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	Zaltrap/FOLFIRI (N=612)
OS		
Antall dødsfall, n (%)	460 (74,9 %)	403 (65,8 %)
Median totaloverlevelse (95 % KI) (måned)	12,06 (11,07 til 13,08)	13,50 (12,52 til 14,95)
Stratifisert hazard ratio (95 % KI)	0,817 (0,714 til 0,935)	
Stratifisert log-rank test p-verdi	0,0032	
PFS^b		
Antall hendelser, n (%)	454 (73,9 %)	393 (64,2 %)
Median PFS (95 % KI) (måned)	4,67 (4,21 til 5,36)	6,90 (6,51 til 7,20)
Stratifisert hazard ratio (95 % KI)	0,758 (0,661 til 0,869)	
Stratifisert log-rank test p-verdi	0,00007	
Total responsrate (CR+PR) (95 % KI) (%) ^c	11,1 (8,5 til 13,8)	19,8 (16,4 til 23,2)
Stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel test p-verdi	0,0001	

^a Stratifisert ved ECOG funksjonsstatus (0 versus 1 versus 2) og tidligere bevacizumab (ja versus nei).

^b PFS (basert på tumorvurdering ved IRC): Signifikansterskelverdi er satt til 0,0001

^c Total objektiv responsrate ved IRC

OS og PFS ved stratifiseringsfaktorer ble utført. En numerisk lavere behandlingseffekt på OS med Zaltrap/FOLFIRI-regimet ble rapportert for pasienter som tidligere var behandlet med bevacizumab sammenlignet med pasienter som ikke tidligere var behandlet med bevacizumab, uten tegn til heterogenitet i behandlingseffekt (ikke-signifikant interaksjonstest). Resultater ved tidligere eksponering for bevacizumab er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3 – OS og PFS ved tidligere bevacizumabeksponering^a – ITT-populasjon

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

^a Bestemt ved IVRS

Analyse med hensyn til OS og PFS ved ECOG FS ble også utført. Hazard ratio (KI: 95 %) for total overlevelse var 0,77 (0,64 til 0,93) for ECOG funksjonsstatus 0 og 0,87 (0,71 til 1,06) for ECOG funksjonsstatus 1.

Hazard ratio (95 % KI) for progresjonsfri overlevelse var 0,76 (0,761 til 0,91) for ECOG funksjonsstatus 0 og 0,75 (0,61 til 0,92) for ECOG funksjonsstatus 1.

Post-hoc-analyser som ekskluderer pasienter som progredierte i løpet av eller innen 6 måneder etter adjuvant behandling for pasienter med eller uten tidligere bevacizumab-behandling er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4 – Post-hoc-analyser hvor adjuvante pasienter er ekskludert^a

	Placebo/FOLFIRI (N = 550)	Zaltrap/FOLFIRI (N = 552)
Pasienter med tidligere bevacizumab ekskludert kun adjuvant (n (%))	179 (32,5 %)	177 (32,1 %)
Median OS (95 % KI) (måneder)	11,7 (9,66 to 13,27)	13,8 (11,01 til 15,87)
Hazard ratio (95 % KI)	0,812 (0,634 til 1,042)	
Median PFS (95 % CI) (måneder)	3,9 (3,02 til 4,30)	6,7 (5,72 til 8,21)
Hazard ratio (95 % KI)	0,645 (0,498 til 0,835)	
Pasienter uten tidligere bevacizumab ekskludert kun adjuvant (n (%))	371 (67,5 %)	375 (67,9 %)
Median total overlevelse (95 % KI) (måneder)	12,4 (11,17 til 13,54)	13,7 (12,71 til 16,03)
Hazard ratio (95 % KI)	0,766 (0,645 til 0,908)	
Median PFS (95 % KI) (måneder)	5,3 (4,50 til 5,55)	6,9 (6,24 til 7,20)
Hazard ratio (95 % KI)	0,777 (0,655 til 0,921)	

^a Bestemt ved IVRS

^b OS i ITT-populasjonen, unntatt pasienter som progredierte i løpet av eller innen 6 måneder etter adjuvant terapi, viste en HR (95 % KI) på 0,78 (0,68 til 0,90) [median OS (95 % K) med Placebo/FOLFIRI i 11,9 måneder (10,88 til 13,01) og med Zaltrap/FOLFIRI i 13,8 måneder (12,68 til 15,44)].

Andre subgruppeanalyser for total overlevelse og progresjonsfri overlevelse i henhold til alder (< 65; ≥ 65), kjønn, metastaser kun i lever, tidligere hypertensjon og antall involverte organer viste behandlingseffekt i favør av Zaltrap/FOLFIRI-regimet over placebo/FOLFIRI-regimet.

Subgruppeanalyse for total overlevelse viste nytte konsistent med totalpopulasjonen for pasienter < 65 år og ≥ 65 år som fikk Zaltrap/FOLFIRI-regimet.

I VELOUR studien ble eksplorative biomarkøranalyser gjennomført, som inkluderte analyser av RAS mutasjonsstatus hos 482 av 1226 pasienter (n = 240 aflibercept, 242 placebo). Hos pasienter med villtype RAS svulster var HR (95 % KI) for OS 0,7 (0,5-1,0) med en median OS på 16,0 måneder for pasienter behandlet med aflibercept, og 11,7 måneder for pasienter behandlet med placebo. Tilsvarende data for pasienter med mutert type RAS svulster viste en HR for OS på 0,9 (0,7-1,2) med median 12,6 og 11,2 måneder for henholdsvis aflibercept og placebo. Disse dataene er eksplorative og den statistiske interaksjonstesten var ikke-signifikant (mangel på bevis for heterogenitet i behandlingseffekt mellom villtype RAS og muterte RAS undergrupper).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zaltrap i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved adenokarsinom i kolon og rektum (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene presentert under har hovedsakelig blitt utledet fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse med data fra 1507 pasienter med ulike typer avansert malignitet.

Absorpsjon

I prekliniske tumormodeller samsvarer biologisk aktive doser av aflibercept med doser som er nødvendige for å gi konsentrasjoner av fritt aflibercept i sirkulasjonen som er høyere enn VEGF-bundet aflibercept. Konsentrasjonen av sirkulerende VEGF-bundet aflibercept øker med afliberceptdosen inntil det meste av tilgjengelig VEGF er bundet. Ytterligere doseøkning av aflibercept føret til doserelatert økning av konsentrasjonen av sirkulerende fritt aflibercept, men bare små økninger i konsentrasjonen av VEGF-bundet aflibercept.

Til pasienter gis Zaltrap i dosen 4 mg/kg intravenøst hver andre uke, hvilket gir overskudd av sirkulerende fritt aflibercept sammenlignet med VEGF-bundet aflibercept.

Ved det anbefalte doseringsregimet på 4 mg/kg hver andre uke var konsentrasjonen av fritt aflibercept nær steady-state-nivå ved andre behandlingssyklus, med så godt som ingen akkumulering (akkumuleringsrate på 1,2 ved steady-state sammenlignet med første administrering).

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til fritt aflibercept ved steady-state er ca. 8 liter.

Biotransformasjon

Ingen metabolismestudier er utført siden aflibercept er et protein. Aflibercept antas å nedbrytes til små peptider og aminosyrer.

Eliminasjon

Fritt aflibercept fjernes hovedsakelig ved binding til endogent VEGF som danner et stabilt, inaktivt kompleks. Som for andre store proteiner antas både fritt og bundet aflibercept å fjernes langsommere og ved andre biologiske mekanismer, slik som proteolytisk katabolisme.

Ved doser høyere enn 2 mg/kg var aflibercept-clearance ca. 1,0 l/dag med terminal halveringstid på 6 dager.

Proteiner med høy molekylvekt fjernes ikke via nyrene, og renal eliminering av aflibercept forventes derfor å være minimal.

Linearitet/ikke-linearitet

I overensstemmelse med målmediert legemiddelfordeling utviser fritt aflibercept en hurtigere (ikke-lineær) utskillelse ved doser under 2 mg/kg, sannsynligvis pga. høyaffinitetsbinding av aflibercept til endogent VEGF. Lineær utskillelse ses i doseringsområdet 2 til 9 mg/kg, sannsynligvis pga. ikke-mettabare biologiske eliminasjonsmekanismer slik som proteinkatabolisme.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Alder hadde ingen påvirkning på farmakokinetikken til fritt aflibercept.

Etnisitet

Det ble ikke identifisert noen effekter av etnisitet i populasjonsanalysen.

Kjønn

Kjønn var den viktigste kovariasjonsfaktoren for å forklare interindividuell variasjon i clearance av fritt aflibercept og distribusjonsvolum med 15,5 % høyere clearance og 20,6 % høyere distribusjonsvolum hos menn enn hos kvinner. Pga. dosering basert på vekt innvirker ikke disse forskjellene på eksponering, og ingen dosejustering basert på kjønn er nødvendig.

Vekt

Vekt hadde effekt på clearance av fritt aflibercept og distribusjonsvolum som resulterte i 29 % økt aflibercepteksponering hos pasienter som veide ≥ 100 kg.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier med Zaltrap hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er gjennomført. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse med data fra 1507 pasienter med ulike typer avanserte maligiteter som fikk Zaltrap med eller uten kjemoterapi, ble 63 pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> 1,0 \times -1,5 \times$ ULN og hvilken som helst ASAT) og 5 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> 1,5 \times -3 \times$ ULN og hvilken som helst ASAT) behandlet med Zaltrap. Hos disse pasientene med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon var det ingen effekt på afliberceptclearance. Ingen data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> 3 \times$ ULN og hvilken som helst ASAT).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier med Zaltrap hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er gjennomført. En populasjonsfarmakokinetisk analyse ble gjennomført med data fra 1507 pasienter med ulike typer avanserte maligiteter som fikk Zaltrap med eller uten kjemoterapi. Denne populasjonen inkluderte: 549 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (Clcr mellom 50 og 80 ml/min), 96 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (Clcr mellom 30 og 50 ml/min) og 5 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Clcr < 30 ml/min). Denne populasjonsfarmakokinetiske analysen avslørte ingen klinisk relevante forskjeller i clearance eller systemisk eksponering (AUC) av fritt aflibercept hos pasienter med moderat og lett nedsatt nyrefunksjon ved dosen 4 mg/kg Zaltrap sammenlignet med den totale populasjonen som ble studert. Ingen konklusjon kan trekkes for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon pga. de svært begrensede dataene som er tilgjengelige. Hos de få pasientene med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var legemiddeleksponeringen omtrent som hos pasienter med normal nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologi og farmakologi hos dyr

Intravenøs administrering av aflibercept ukentlig eller hver andre uke til cynomolgusaper i opptil 6 måneder resulterte i endringer i bein (effekter på vekstplate og det aksiale og appendikulære skjelettet), nesehulen, nyre, ovarier og binyrer. De fleste afliberceptrelaterte funnene ble observert for de laveste testede dosene, som er nær plasmaeksponering hos pasienter ved terapeutisk dose. De fleste afliberceptinduserte effektene var reversible etter en legemiddelfri periode på 5 måneder, unntatt

funnene i skjelett og nesehule. De fleste funnene ble vurdert som relatert til aflibercepts farmakologiske aktivitet.

Administrering av aflibercept førte til nedsatt sårtilheling hos kanin. I eksisjonelle og insisjonelle hudårsmodeller av full tykkelse reduserte administrering av aflibercept fibrøs respons, neovaskularisering, epidermal hyperplasi/re-epitelisering og strekkstyrke. Aflibercept økte blodtrykket hos normotensive gnagere.

Karsinogenese og mutagenese

Ingen studier har blitt gjennomført på karsinogenese og mutagenese av aflibercept.

Nedsatt fertilitet

Ingen spesifikke studier har blitt gjennomført med aflibercept hos dyr for å vurdere effekten på fertilitet. Imidlertid tyder resultater fra en toksikologistudie med gjentatt dosering på at aflibercept har potensiale til å nedsette reproduktiv funksjon og fertilitet. Hos seksuelt modne hanncynomoligusaper ble hemming av ovariefunksjon og folikkelutvikling påvist. Disse dyrene mistet også den normale menstruasjonssyklusen. Hos seksuelt modne hanncynomoligusaper ble nedsatt spermotilitet og økt insidens av morfologiske abnormaliteter hos spermatozoer observert. Det var ingen forskjell i eksponering hos pasienter i forhold til disse effektene. De var fullstendig reverserbare i løpet av 8-18 uker etter siste injeksjon.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Aflibercept er vist å være embryotoksisk og teratogent ved intravenøs administrering hos gravide kaniner hver 3 dag under organogeneseperioden (drekthetsperiodens dag 6 til 18) ved doser ca. 1 til 15 ganger den humane dosen på 4 mg/kg hver andre uke. Observerte påvirkninger inkluderte redusert maternal kroppsvekt, økt antall føtale resorpsjoner og økt insidens av misdannelser eksternt, i indre organer og skjelett.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sukrose
Natriumklorid
Natriumsitratdihydrat
Sitronsyremonohydrat
Polysorbat 20
Natriumfosfat dibasisk heptahydrat
Natriumfosfat monobasisk monohydrat
Natriumhydroksid og/eller saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter fortynning i infusjonsposen

Kjemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved 2 °C til 8 °C og 8 timer ved 25 °C er vist.

Av mikrobiologiske hensyn bør infusjonsoppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og –forhold før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C unntatt hvis fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- 4 ml konsentrat i et 5 ml klart borsilikat-hetteglass (type I) forseglet med en flenset propp med flip-off-kapsel og innlagt belagt forseglingssskive. Pakningsstørrelse 1 eller 3 hetteglass.
- 8 ml konsentrat i et 10 ml klart borsilikat-hetteglass (type I) forseglet med en flenset propp med flip-off-kapsel og innlagt belagt forseglingssskive. Pakningsstørrelse 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Zaltrap er et sterilt, ikke-konservert og ikke-pyrogent konsentrat. Tillagingen av infusjonsoppløsningen bør derfor gjøres av helsepersonell som bruker sikre håndteringsprosedyrer og aseptisk arbeidsteknikk.

Forsiktighet må utvises ved håndtering av Zaltrap, med bruk av lukkede tilberedningskammer, personlig verneutstyr (f. eks. hansker) og tilberedningsprosedyrer.

Tilberedning av infusjonsløsningen

- Inspiser Zaltrap-hetteglasset visuelt før det tas i bruk. Konsentratløsningen må være klar og uten partikler.
- Trekk ut det nødvendige volumet av Zaltrap-konsentrat fra hetteglasset, basert på dosen til pasienten. Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass under tilberedningen av infusjonsoppløsningen.
- Fortynn konsentratet med 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) eller 5 % glukoseoppløsning til infusjon til det ønskede administreringsvolumet. Konsentrasjonen til den endelige Zaltrap infusjonsoppløsning til intravenøs bruk bør ligge i området 0,6 mg/ml til 8 mg/ml aflibercept.
- Infusjonsposer av PVC som inneholder DEHP eller infusjonsposer av polyolefin bør brukes.
- Den fortynnete oppløsningen skal inspiseres visuelt med hensyn til partikler og misfarging før administrering. Hvis misfarging eller partikler observeres skal oppløsningen kastes.
- Zaltrap kommer i hetteglass til engangsbruk. Oppbevar ikke hetteglasset etter første gjennomhulling. Ubrukt konsentrat skal kastes.

Administrering av infusjonsløsningen

Fortynnet Zaltrap-oppløsning skal administreres gjennom infusjonssett med 0,2 mikron polyetersulfonfilter.

Infusjonssettet bør være laget av ett av følgende materialer:

- polyvinylklorid (PVC) med bis(2-etylheksyl)-ftalat (DEHP)
- DEHP-fritt PVC med trioktyl-trimellitrat (TOTM)
- polypropylen
- PVC foret med polyetylen
- polyuretan

Filter laget av polyvinylidenfluorid (PVDF) eller nylon må ikke brukes.

Avfallshåndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. februar 2013.
Dato for siste fornyelse: 21. september 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologiske virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zaltrap 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
aflibercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass på 4 ml inneholder 100 mg aflibercept (25 mg/ml).

Ett hetteglass på 8 ml inneholder 200 mg aflibercept (25 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sukrose, natriumklorid, natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 20, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumhydroksid og/eller saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

100 mg/4 ml

1 hetteglass

3 hetteglass

200 mg/8 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Endose hetteglass.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun intravenøs bruk. Brukes kun etter fortykning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter fortykning: se pakningsvedlegget.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC -
SN -
NN -

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zaltrap 25 mg/ml sterilt konsentrat
aflibercept
Kun for intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zaltrap 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

aflibercept

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen, eller vise det til helsepersonell i fremtiden.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Zaltrap er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zaltrap
3. Hvordan Zaltrap blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zaltrap
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zaltrap er og hva det brukes mot

Hva Zaltrap er og hvordan det virker

Zaltrap inneholder virkestoffet aflibercept, et protein som virker ved å blokkere vekst av nye blodårer i kreftsvulsten. Svulster trenger næringsstoffer og oksygen fra blodet for å vokse. Ved å blokkere vekst av blodårer, kan Zaltrap være med på å stoppe eller bremse veksten av svulstene.

Hva Zaltrap brukes mot

Zaltrap er et legemiddel som brukes til å behandle avansert kreft i kolon eller rektum (deler av tykktarmen) hos voksne. Det vil bli gitt sammen med andre legemidler av typen kjemoterapi, inkludert 5-fluorouracil, folinsyre og irinotekan.

2. Hva du må vite før du bruker Zaltrap

Bruk ikke Zaltrap:

- dersom du er allergisk overfor aflibercept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- i øyet, fordi det kan forårsake alvorlig skade på øyet.

Vennligst les også pakningsvedleggene til de andre legemidlene (kjemoterapi) som inngår i din behandling, for å se om de passer for deg. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier om det er noen grunn til at du ikke skal bli gitt de andre legemidlene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du blir gitt Zaltrap og i løpet av behandlingen hvis:

- du har problemer med blødninger eller hvis du oppdager blødning etter behandling (se avsnitt 4), eller hvis du føler ekstrem tretthet, svakhet, svimmelhet eller fargen på avføringen forandrer seg. Hvis blødningen er alvorlig, vil legen avslutte behandlingen din med Zaltrap. Dette er fordi Zaltrap kan gi økt risiko for blødning.
- du har problemer med munnen eller tennene, slik som dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdom, eller planlagt tanntrekking, og spesielt dersom du tidligere har fått behandling med et bisfosfonat (brukes for å forebygge eller behandle bensykdom). En bivirkning som heter osteonekrose (skade i kjevebenet) har blitt rapportert hos kreftpasienter som har blitt behandlet med Zaltrap. Du kan

bli rådet til å undersøkes hos tannlegen før du starter behandlingen med Zaltrap. Når du blir behandlet med Zaltrap må du ha god munnhygiene (inkludert regelmessig tannpuss) og gå rutinemessig til tannlegen. Hvis du har gebiss må du sørge for at det passer ordentlig. Tannbehandling og tannkirurgi (f. eks. tanntrekking) bør unngås dersom du har blitt eller blir behandlet med intravenøse bisfosfonater. Informer legen din om tannbehandlinger, og informer tannlegen din om at du blir behandlet med Zaltrap. Kontakt lege og tannlege straks dersom du merker problemer med munn eller tenner, slik som løse tenner, smerter eller opphovning, eller sår som ikke gror eller verker, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

- du har sykdom der tarmen er betent, slik som en infeksjon i en del av tarmveggen (også kalt 'divertikulitt'), magesår eller kolitt. Dette er fordi Zaltrap kan øke risikoen for at det dannes hull i tarmveggen. Hvis dette skjer vil legen avslutte behandlingen din med Zaltrap.
- du har hatt unormale rørformede forbindelser eller passasjer i kroppen mellom indre organer og huden eller annet vev (også kalt 'fistel'). Dersom du utvikler en slik forbindelse eller passasje i løpet av behandlingen, vil legen avslutte behandlingen din med Zaltrap.
- du har høyt blodtrykk. Zaltrap kan gi økt blodtrykk (se avsnitt 4) og legen din må da overvåke blodtrykket ditt, og det kan bli nødvendig å tilpasse doseringen av blodtrykksmedisinen din eller Zaltrap. Det er derfor også viktig at du forteller lege, apotek eller sykepleier om eventuelle andre hjertelidelser du har fordi høyt blodtrykk kan forverre disse.
- dersom du har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen.
- du opplever pusteproblemer (dyspné) når du anstrenger deg eller når du ligger, du blir svært trøtt eller får hovne ben. Dette kan være tegn på hjertesvikt.
- du opplever tegn på blodpropp (se avsnitt 4). Tegnene på blodpropp kan variere avhengig av hvor den dannes (f.eks. lunge, ben, hjerte eller hjerne), men kan medføre symptomer som brystsmerter, hoste, tungpustethet eller pusteproblemer. Andre tegn kan være opphovning i det ene eller begge bena, smerte eller ømhet i det ene eller begge bena, misfarging og varme i huden til det påvirkede benet eller synlige blodårer. Det kan også oppstå som en plutselig nummenhet eller svak følelse i ansikt, armer eller ben. Andre tegn er følelse av forvirring, synsproblemer, problemer med gange, koordinasjon eller balanse, problemer med å uttale ord eller snøvling. Hvis du opplever noen av disse symptomene, ta straks kontakt med legen så legen kan vurdere behandling av symptomene og avslutning av Zaltrap-behandlingen din.
- du har problemer med nyrene (protein i urinen), fordi legen da må overvåke nyrefunksjonen din og kanskje justere doseringen av Zaltrap.
- du har for lavt antall hvite blodlegemer. Zaltrap kan gi redusert antall hvite blodlegemer i blodet ditt og legen må overvåke antallet hvite blodlegemer og kanskje gi deg ekstra legemidler for å øke det. Det kan være nødvendig at legen utsetter behandlingen din så lenge antallet hvite blodlegemer er for lavt.
- du har kraftig og langvarig diaré, er kvalm eller kaster opp – dette kan føre til alvorlig tap av kroppsvæske (kalt 'dehydrering'). Behandling med legemidler og/eller væsketilførsel intravenøst kan bli nødvendig.
- du har hatt allergier – alvorlige allergiske reaksjoner kan inntreffe ved behandling med Zaltrap (se avsnitt 4). Legen kan bli nødt til å behandle den allergiske reaksjonen eller avslutte behandlingen med Zaltrap.

- du har trukket tenner eller gjennomgått annen type operasjon de siste 4 ukene, eller du skal ha en operasjon, tannoperasjon eller annet medisinsk inngrep, eller du har et operasjonssår som ikke har grodd. Legen vil midlertidig stoppe behandlingen før og etter operasjoner.
- du får epileptiske anfall. Dersom du opplever endret syn eller forvirring kan legen avslutte behandlingen din med Zaltrap.
- du er 65 år eller eldre og opplever diaré, svimmelhet, svakhet, vekttap eller alvorlig væsketap (kalt 'dehydrering'). Legen bør følge deg nøye opp.
- ditt daglige aktivitetsnivå er begrenset eller blir dårligere under behandlingen. Legen bør følge deg nøye opp.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du blir gitt Zaltrap og underveis i behandlingen hvis noe av dette gjelder deg (eller hvis du er usikker).

I løpet av behandlingen vil legen gjøre en rekke tester for å overvåke kroppsfunksjonene dine og hvordan behandlingen virker. Testene kan omfatte blod- og urinprøver, røntgen eller andre skanningsteknikker og/eller andre tester.

Zaltrap gis via drypp (infusjon) inn i en vene (intravenøst) for å behandle avansert kreft i tykktarm eller endetarm. Zaltrap må ikke injiseres i øyet fordi det kan forårsake alvorlig skade på øyet.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke for barn eller ungdom under 18 år. Sikkerheten og effekten av Zaltrap hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

Andre legemidler og Zaltrap

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette kan omfatte reseptfrie legemidler og naturmidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Du skal ikke bruke Zaltrap under graviditet med mindre du og legen din bestemmer at fordelene for deg oppveier den mulige risikoen for deg eller det ufødte barnet.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid må du bruke sikker prevensjon (se avsnittet «Prevensjonsmidler» nedenfor for detaljer angående prevensjon for menn og kvinner). Dette legemidlet kan skade det ufødte barnet siden det hindrer dannelsen av nye blodårer.

Rådfør deg med lege før du blir gitt dette legemidlet dersom du ammer. Dette er fordi det ikke er kjent om legemidlet går over i morsmelk.

Zaltrap kan påvirke mannlig og kvinnelig fertilitet. Rådfør deg med legen din dersom du planlegger å bli gravid eller å gjøre en kvinne gravid.

Prevensjonsmidler

Fertile menn og kvinner må bruke sikker prevensjon:

- i løpet av behandlingen med Zaltrap og
- i minst 6 måneder etter siste behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan få bivirkninger som påvirker syn, konsentrasjon og reaksjonsevne. Hvis dette skjer, skal du ikke kjøre eller bruke verktøy og maskiner.

ZALTRAP inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder opp til 22 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,1% av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person

3. Hvordan Zaltrap blir gitt

Du vil bli gitt Zaltrap av en lege eller sykepleier som har erfaring med bruk av kjemoterapi. Det gis via drypp (infusjon) inn i en vene (intravenøst). Zaltrap må ikke injiseres i øyet fordi det kan forårsake alvorlig skade på øyet.

Legemidlet skal fortynnes før det blir gitt. Praktisk informasjon om håndtering og administrering av Zaltrap beregnet på leger, sykepleiere og apotek som håndterer legemidlet, finnes på slutten av dette pakningsvedlegget.

Hvor mye og hvor ofte du vil få behandling

- Dryppet (infusjonen) varer i ca. 1 time
- Du vil vanligvis få en infusjon hver 2. uke.
- Den anbefalte dosen er 4 mg per kilo kroppsvekt. Legen din vil bestemme den riktige dosen for deg.
- Legen din vil bestemme hvor ofte du skal få legemidlet og om du trenger en annen dose.

Zaltrap vil bli gitt sammen med andre kjemoterapeutiske legemidler som 5-fluorouracil, folinsyre og irinotekan. Legen din vil bestemme riktig dose av disse legemidlene.

Behandlingen vil fortsette så lenge legen din mener at du har nytte av behandlingen og bivirkningene er akseptable.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene som er listet opp under, ble sett når Zaltrap ble gitt sammen med andre kjemoterapeutiske legemidler.

Alvorlige bivirkninger

Ta kontakt med lege straks hvis du opplever en av de følgende alvorlige bivirkningene – du kan ha behov for akutt medisinsk hjelp:

- **Blødning: Svært vanlig** (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer) – inkluderer neseblødning, men kan også være alvorlig blødning i tarm eller andre deler av kroppen som kan være dødelig. Tegn kan være en følelse av ekstrem trøtthet, svakhet og/eller svimmelhet eller endret farge på avføringen.
- **Smerter i munn, tenner og/eller kjeven, opphovning eller sår som ikke gror i munn eller kjeve, verk, nummenhet eller følelse av at kjeven er tung, eller en løs tann: Mindre vanlig** (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer) – disse symptomene kan være tegn på skade i kjevebenet (osteonekrose). Kontakt lege og tannlege straks dersom du merker slike symptomer mens du blir behandlet med Zaltrap, eller etter at behandlingen er avsluttet.
- **Hull i tarmen** (også kalt ‘gastrointestinal perforasjon’): **Mindre vanlig** (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer) – dette er hull i magesekken, spiserøret eller tarmen, og det kan være dødelig. Tegn kan omfatte magesmerter, oppkast, feber og frysninger.
- **Forbindelser eller passasjer inne i kroppen mellom indre organer og hud eller andre vev** (kalles også ‘fistel’): **Vanlig** (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer) – disse unormale, rørformede forbindelsene eller passasjene kan for eksempel dannes mellom tarmen og huden. Noen ganger,

avhengig av hvor dette skjer, kan du få en uvanlig utsondring på dette stedet. Kontakt legen hvis du er usikker.

- **Høyt blodtrykk** (også kalt ‘hypertensjon’): **Svært vanlig** (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer) – høyt blodtrykk kan oppstå eller forverres. Hvis blodtrykket ikke er under kontroll, kan det føre til slag, hjerte- og nyreproblemer. Legen din bør sjekke blodtrykket ditt gjennom hele behandlingen.
- **Hjertesvikt: Mindre vanlig** (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer) – tegn kan omfatte pusteproblemer når du anstrenger deg eller når du ligger, ekstrem trøtthet eller hovne ben.
- **Blokkering i arteriene av en blodpropp** (også kalt ‘arteriell tromboembolisk hendelse’): **Vanlig** (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer) – kan føre til slag eller hjerteinfarkt. Tegn kan omfatte brystmerter eller følelse av trykk i brystet, plutselig nummen eller svak følelse i ansiktet, armene eller bena. Andre tegn omfatter forvirring, problemer med syn, gange, koordinering eller balanse, eller problemer med uttale av ord eller utydelig tale.
- **Blokkering i venene av en blodpropp** (også kalt ‘venøs tromboembolisk hendelse’): **Vanlig** (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer) – dette kan være blodpropp i lunge eller ben. Tegn kan omfatte brystsmerte, hosting, andpustenhet, vanskeligheter med å puste eller opphosting av blod. Andre tegn omfatter opphovning av ett eller begge bena, smerte eller ømhet i ett eller begge bena mens man står eller går, varm hud på det affiserte benet, rød eller misfarget hud på det affiserte benet eller synlige blodårer.
- **Protein i urinen** (også kalt ‘proteinuri’): **Svært vanlig** (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer) – dette ses ofte i urinprøver. Dette kan omfatte opphovning av føttene eller hele kroppen og kan være relatert til nyresykdom.
- **Lavt antall hvite blodlegemer** (også kalt ‘nøytropeni’): **Svært vanlig** (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer) – dette kan forårsake alvorlige infeksjoner. Legen vil ta blodprøver regelmessig i løpet av behandlingen for å sjekke antall hvite blodlegemer. Legen kan også forskrive et legemiddel kalt «G-CSF» for å forhindre komplikasjoner hvis antall hvite blodlegemer er for lavt. Tegn på infeksjon omfatter feber, frysninger, hoste, svie ved vannlating eller verking i musklene. Du bør måle kroppstemperaturen din ofte i løpet av behandlingen med dette legemidlet.
- **Diaré og dehydrering: Svært vanlig** (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer) for diaré og **Vanlig** (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer) for dehydrering – alvorlig diaré og oppkast kan føre til at du taper for mye kroppsvæske (kalt ‘dehydrering’) og salter (elektrolytter). Tegn omfatter svimmelhet, spesielt når du reiser deg fra sittende stilling. Det kan være nødvendig med behandling på sykehus. Legen kan gi deg legemidler for å stoppe eller behandle diaré og oppkast.
- **Allergiske reaksjoner: Vanlig** (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer) – kan oppstå innen noen få minutter etter infusjon. Tegn på allergisk reaksjon kan omfatte utslett eller kløe, rødhet i huden, svimmelhet eller følelse av å besvime, andpustenhet, tranghet i bryst og svelg eller opphovning i ansiktet. Fortell legen eller sykepleieren det straks dersom du opplever noen av disse tegnene i løpet av eller rett etter infusjon av Zaltrap.
- **Sår som gror sakte eller ikke i det hele tatt: Mindre vanlig** (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer) – dette er at et sår ikke gror eller ikke forblir lukket eller at et grodd sår åpner seg igjen. Legen vil stanse behandlingen i minst 4 uker før planlagt kirurgi og inntil såret er fullstendig grodd.
- **En bivirkning på nervesystemet** (kalt ‘posterior reversibelt encefalopatisyndrom’ eller PRES): **Mindre vanlig** (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer) – tegn kan omfatte hodepine, synsforandringer, forvirring eller epileptisk anfall med og uten høyt blodtrykk.

Ta kontakt med lege straks hvis du merker noen av bivirkningen beskrevet over.

Andre bivirkninger er:

Svært vanlige (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

- reduksjon i antall hvite blodlegemer (leukopeni)
- reduksjon i antall blodceller som får blodet til å koagulere (trombocytopeni)
- nedsatt appetitt
- hodepine
- neseblødning
- stemmeforandringer, f. eks. utvikling av hes stemme
- pustevansker
- smertefulle sår i munnen
- magesmerter
- opphovning og nummenhet i hendene og føttene som er vanlig ved kjemoterapi (kalt 'hånd-fot-syndrom')
- følelse av trøtthet og svakhet
- vekttap
- nyreproblemer med økt kreatinin (en markør for nyrefunksjon)
- leverproblemer med økte leverenzymmer.

Vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer)

- urinveisinfeksjon
- betennelse i nesen og øvre del av svelget
- smerte i munn og svelg
- rennende nese
- hemorroider, blødning eller smerte i endetarmen
- betennelse i munnhulen
- tannverk
- hudpigmentforandringer.

Mindre vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 100 personer)

- økt nivå av protein i urinen, økt nivå kolesterol i blodet og opphovning pga. væskeoverskudd (ødem) (også kalt 'nefrotisk syndrom')
- blodpropp i veldig tynne blodårer (også kalt 'trombotisk mikroangiopati').

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zaltrap

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Informasjon om oppbevaring og tid for bruk av Zaltrap etter at det har blitt fortynnet og er ferdig til bruk, er beskrevet i 'Praktisk informasjon for helsepersonell om tilberedning og håndtering av Zaltrap 25 mg/ml konsentrat for infusjonsvæske, oppløsning' på slutten av dette pakningsvedlegget.

Bruk ikke Zaltrap hvis du oppdager partikler eller misfarging av legemidlet i hetteglasset eller infusjonsposen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zaltrap

- Virkestoff er aflibercept. Én ml konsentrat inneholder 25 mg aflibercept. Ett 4 ml hetteglass med konsentrat inneholder 100 mg aflibercept. Ett 8 ml hetteglass med konsentrat inneholder 200 mg aflibercept.
- Andre innholdsstoffer er: sukrose, natriumklorid, natriumsitratdihydrat, sitronsyremonohydrat, polysorbat 20, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumhydroksid og/eller saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Zaltrap ser ut og innholdet i pakningen

Zaltrap er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat). Konsentratet er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

- 4 ml konsentrat i et 5 ml klart borsilikat-hetteglass (type I), forseglet med en flenset propp med flip-off kapsel og innebygd belagt forseglingskive. Pakningsstørrelse 1 hetteglass eller 3 hetteglass.
- 8 ml konsentrat i et 10 ml klart borsilikat-hetteglass (type I), forseglet med en flenset propp med flip-off kapsel og innebygd belagt forseglingskive. Pakningsstørrelse 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Praktisk informasjon for helsepersonell om tilberedning og håndtering av Zaltrap 25 mg/ml konsentrat for infusjonsvæske, oppløsning

Denne informasjonen er et supplement til pkt. 3 og 5 for brukeren.

Det er viktig at hele innholdet i denne prosedyren leses før tilberedning av infusjonsvæsken.

Zaltrap er et sterilt, konserveringsmiddelfritt og ikke-pyrogent konsentrat. Infusjonsoppløsningen skal derfor tilberedes av helsepersonell som bruker sikre rutiner og aseptisk teknikk.

Forsiktighet må utvises ved håndtering av Zaltrap, inkludert bruk av sikkerhetsutstyr, utstyr for personbeskyttelse (f. eks. hansker) og tilberedningsprosedyrer.

Tilberedning av infusjonsoppløsningen

- Inspiser Zaltrap-hetteglasset visuelt før bruk. Konsentratet skal være klart og uten partikler.
- Trekk ut det nødvendige volumet av Zaltrap-konsentrat fra hetteglasset basert på dosen som pasienten skal ha. Bruk av mer enn ett hetteglass kan være nødvendig for å tilberede infusjonsløsningen.
- Fortynn til det ønskede administreringsvolumet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til infusjon. Sluttkonsentrasjonen til Zaltrap-oppløsningen til intravenøs infusjon bør være innenfor området 0,6 mg/ml til 0,8 mg/ml aflibercept.
- DEHP infusjonsposer med PVC eller polyolefin infusjonsposer skal brukes.
- Den fortynnete oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler eller misfarging før administrering. Hvis misfarging eller partikler observeres, skal den rekonstituerte oppløsningen kastes.
- Zaltrap hetteglass er til engangsbruk. Stikk ikke nålen i hetteglasset flere ganger etter den første gjennomhullingen. Ubrukt konsentrat skal kastes.

Holdbarhet etter fortynning i infusjonsposen

Kjemisk og fysisk stabilitet i 24 timer under bruk er vist ved 2 °C - 8 °C og i 8 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør infusjonsvæsken brukes med en gang. Dersom den ikke brukes med en gang, er oppbevaringstid og -forhold brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C, bortsett fra dersom fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Administrasjonsmåte

Zaltrap skal kun administreres som intravenøs infusjon i løpet av 1 time. Pga. Zaltrap-konsentratets hyperosmolalitet (1000 mOsmol/kg) må ufortynnet Zaltrap-konsentrat ikke gis som intravenøs push eller bolus. Zaltrap må ikke gis som intravitreal injeksjon (se avsnitt 2 i pakningsvedlegget).

Hvert hetteglass med konsentrat er kun til engangsbruk (enkeldose).

Fortynnet Zaltrap-oppløsning skal administreres i infusjonssett som inneholder et 0,2 mikron polyetersulfonfilter.

Infusjonssettet bør være laget av ett av følgende materialer:

- polyvinylklorid (PVC) med bis(2-etylheksyl)-ftalat (DEHP)
- DEHP-fritt PVC med trioktyl-trimellitat (TOTM)
- polypropylen
- PVC foret med polyetylen
- polyuretan

Filter laget av polyvinylidenfluorid (PVDF) eller nylon må ikke brukes.

Avfallshåndtering

Ubrukt legemiddel eller avfall destrueres i overensstemmelse med lokale krav.