

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZALTRAP 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 25 mg de aflibercept*.

Un vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de aflibercept.

Un vial de 8 ml de concentrado contiene 200 mg de aflibercept.

* Aflibercept se produce en un sistema de expresión mamífero en Ovario de Hámster Chino (CHO) K1 por tecnología de ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada vial de 4 ml contiene 0,484 mmol de sodio, es decir 11,118 mg de sodio, y el vial de 8 ml contiene 0,967 mmol de sodio, es decir 22,236 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es una solución transparente, de incolora a color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ZALTRAP, en combinación con quimioterapia con irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI), está indicado en adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM), que es resistente a o ha progresado después de un régimen con oxaliplatino.

4.2 Posología y método de administración

ZALTRAP se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada de ZALTRAP, administrada en perfusión intravenosa durante 1 hora, es 4 mg/kg de peso corporal, seguido del régimen FOLFIRI. Esto se considera un ciclo de tratamiento.

El régimen FOLFIRI a utilizar es 180 mg/m² de irinotecan en perfusión intravenosa, durante 90 minutos, y 400 mg/m² de ácido folínico (racémico dl) en perfusión intravenosa, durante 2 horas, al mismo tiempo el día 1, utilizando un catéter en Y, seguido de 400 mg/m² de 5-fluorouracilo (5-FU) en bolo intravenoso, seguido de 2400 mg/m² de 5-FU en perfusión intravenosa continua, durante 46 horas.

El ciclo de tratamiento se repite cada 2 semanas.

El tratamiento con ZALTRAP debe continuar hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable.

Modificación de la dosis

El tratamiento con ZALTRAP se debe interrumpir en caso de (ver sección 4.4):

- hemorragia grave
- perforación gastrointestinal (GI)
- formación de fistulas
- hipertensión no controlada adecuadamente con terapia antihipertensiva o crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva
- insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección
- eventos tromboembólicos arteriales (ETA)
- eventos tromboembólicos venosos de grado 4 (incluyendo embolismo pulmonar)
- síndrome nefrótico o microangiopatía trombótica (MAT)
- reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia) (ver secciones 4.3 y 4.4)
- dificultad en cicatrización de heridas, que requiera intervención médica
- síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (conocido también como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR))

Antes de una cirugía electiva, el tratamiento con ZALTRAP debe suspenderse temporalmente durante, al menos, 4 semanas (ver sección 4.4).

ZALTRAP/FOLFIRI Retraso del tratamiento o modificación de la dosis	
Neutropenia o trombocitopenia (ver secciones 4.4 y 4.8)	La administración de ZALTRAP/FOLFIRI se debe retrasar hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9$ /litro o el recuento de plaquetas sea $\geq 75 \times 10^9$ /litro.
Neutropenia febril o sepsis neutropénica	La dosis de irinotecan se debe reducir un 15-20% en los ciclos posteriores. Si hay recurrencia, las dosis de 5-FU en bolo y perfusión se deben reducir, adicionalmente, un 20% en los ciclos posteriores. Si hay recurrencia después de reducir las dosis de irinotecan y 5-FU, se podría considerar la reducción de la dosis de ZALTRAP a 2 mg/kg. Puede ser necesario el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).
Reacciones de hipersensibilidad, de leves a moderadas a ZALTRAP (incluyendo rubor, sarpullido, urticaria y prurito) (ver sección 4.4)	Se debe suspender temporalmente la perfusión, hasta que la reacción desaparezca. Se puede utilizar tratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos como esté indicado clínicamente. En los ciclos posteriores, puede considerarse el pre-tratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos.
Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia) (ver secciones 4.3 y 4.4)	Se debe interrumpir el tratamiento con ZALTRAP/FOLFIRI y administrarse el tratamiento médico apropiado.
ZALTRAP Retraso del tratamiento y modificación de la dosis	
Hipertensión (ver sección 4.4)	Se debe suspender temporalmente el tratamiento con ZALTRAP, hasta que se controle la hipertensión.

	En caso de recurrencia significativa o hipertensión severa, a pesar del tratamiento óptimo, se debe suspender ZALTRAP hasta que la hipertensión se controle y reducir la dosis a 2 mg/kg en los ciclos posteriores.
Proteinuria (ver sección 4.4)	Se debe suspender el tratamiento con ZALTRAP cuando la proteinuria sea ≥ 2 g/24 horas y reanudarse cuando la proteinuria sea < 2 g/24 horas. En caso de recurrencia, se debe suspender el tratamiento hasta que la proteinuria sea < 2 g/24 horas y, a continuación, reducir la dosis a 2 mg/kg.
Modificación de la dosis de FOLFIRI cuando se utiliza combinado con ZALTRAP	
Estomatitis grave y síndrome de Eritrodisestesia Palmo-Plantar	Se debe reducir el bolo de 5-FU y se debe reducir un 20% la dosis de perfusión.
Diarrea grave	Se debe reducir la dosis de irinotecan un 15-20%. Si en un ciclo posterior reaparece la diarrea grave, la dosis de 5-FU en bolo y perfusión se debe reducir también un 20%. Si persiste la diarrea grave con ambas reducciones de la dosis, se debe interrumpir el régimen FOLFIRI. Puede utilizarse tratamiento con medicamentos antidiarreicos y rehidratación según necesidades.

Para otras toxicidades relacionadas con irinotecan, 5-FU o ácido folínico, consultar la correspondiente ficha técnica del producto en vigor.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el estudio pivotal en CCRM, el 28,2% de los pacientes tenían ≥ 65 y < 75 años de edad y el 5,4% de los pacientes tenían ≥ 75 años. No es necesario ajustar la dosis de ZALTRAP en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales con ZALTRAP en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). Los datos clínicos sugieren que no hay que variar la dosis de aflibercept en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No hay datos respecto a la administración de aflibercept en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales con ZALTRAP en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Los datos clínicos sugieren que no hace falta cambiar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave son muy limitados; por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica de ZALTRAP en población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico.

Método de administración

ZALTRAP se administra sólo como perfusión intravenosa, durante 1 hora. Debido a la hiperosmolaridad del concentrado de ZALTRAP (1000 mOsmol/kg), no debe administrarse el

concentrado de ZALTRAP sin diluir como bolo intravenoso. ZALTRAP no se debe administrar como inyección intravítrea (ver secciones 4.3 y 4.4).

Cada vial de concentrado para solución para perfusión es de un solo uso (unidosis).

Precauciones antes de manipular o administrar el medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, y de los sets de perfusión para administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a aflibercept o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso oftálmico / intravítreo, debido a las propiedades hiperosmóticas de ZALTRAP (ver sección 4.4).

Respecto a las contraindicaciones de los componentes de FOLFIRI (irinotecan, 5-FU y ácido folínico), consultar las correspondientes fichas técnicas del producto en vigor.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia

En pacientes tratados con aflibercept se ha notificado un aumento del riesgo de hemorragia, incluyendo episodios hemorrágicos graves y en ocasiones fatales (ver sección 4.8).

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de sangrado gastrointestinal y otros sangrados graves. No se debe administrar aflibercept a pacientes con hemorragia grave (ver sección 4.2).

Se ha notificado trombocitopenia en pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI. Se recomienda monitorizar el recuento sanguíneo completo (hemograma) con plaquetas, a nivel basal, antes del inicio de cada ciclo de aflibercept y cuando sea clínicamente necesario. La administración de ZALTRAP/FOLFIRI se debe retrasar hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 75 \times 10^9$ /litro (ver sección 4.2).

Insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección

Se ha notificado insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección en pacientes tratados con ZALTRAP. Se debe considerar realizar evaluaciones basal y periódicas de la función ventricular izquierda mientras los pacientes estén recibiendo Zaltrap. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección. Se debe suspender ZALTRAP en pacientes que experimenten insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección.

Perforación gastrointestinal

Se ha notificado perforación GI, incluyendo perforación GI mortal, en pacientes tratados con aflibercept (ver sección 4.8).

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de perforación GI. El tratamiento con aflibercept se debe interrumpir en pacientes que experimenten perforación GI (ver sección 4.2).

Formación de fistulas

En pacientes tratados con aflibercept se ha producido la formación de fistulas, implicando localizaciones GI y no GI (ver sección 4.8).

En pacientes que desarrollen fistulas se debe interrumpir el tratamiento con aflibercept (ver sección 4.2).

Hipertensión

En pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se ha observado un aumento de riesgo de hipertensión de grado 3-4 (incluyendo hipertensión y un caso de hipertensión esencial) (ver sección 4.8).

Antes de iniciar el tratamiento con aflibercept, debe controlarse adecuadamente la hipertensión pre-existente. Si no puede controlarse adecuadamente la hipertensión, no se debe iniciar el tratamiento con aflibercept. Se recomienda controlar la presión sanguínea cada dos semanas, incluyendo antes de cada administración o como esté clínicamente indicado durante el tratamiento con aflibercept. En el caso que se produzca hipertensión durante el tratamiento con aflibercept, se debe controlar adecuadamente la presión sanguínea con el tratamiento antihipertensivo apropiado y se debe monitorizar regularmente la presión sanguínea. En caso de recurrencia significativa o hipertensión grave, a pesar del tratamiento óptimo, se debe suspender aflibercept, hasta que se controle la hipertensión, y se debe reducir la dosis de aflibercept a 2 mg/kg para los ciclos posteriores. Si no se puede controlar adecuadamente la hipertensión con el tratamiento antihipertensivo apropiado o la reducción de dosis de aflibercept, o si se produce una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con aflibercept (ver sección 4.2).

La hipertensión puede exacerbar la insuficiencia cardiovascular subyacente. Se debe actuar con precaución cuando se trate con ZALTRAP a pacientes con un historial de insuficiencia cardiovascular clínicamente significativa, como insuficiencia coronaria, o insuficiencia cardiaca congestiva. Los pacientes con NYHA clase III o insuficiencia cardiaca congestiva IV no deben ser tratados con ZALTRAP.

Aneurisma y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de ZALTRAP, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Eventos trombóticos y embólicos

Eventos tromboembólicos arteriales (ETA)

En pacientes tratados con aflibercept, se han observado ETA (incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, angina de pecho, trombo intracardiaco, infarto de miocardio, embolismo arterial y colitis isquémica) (ver sección 4.8).

En pacientes que experimenten un ETA se debe interrumpir el tratamiento con aflibercept (ver sección 4.2).

Eventos tromboembólicos venosos (ETV)

En pacientes tratados con aflibercept se han notificado ETV, incluyendo trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (infrecuentemente fatal) (ver sección 4.8).

En pacientes con eventos tromboembólicos peligrosos para la vida (Grado 4) (incluyendo embolismo pulmonar), se debe interrumpir el tratamiento con ZALTRAP. En pacientes con Grado 3, la TVP se debe tratar con anticoagulantes, como esté clínicamente indicado, y se debe continuar la terapia con aflibercept. En caso de recurrencia, a pesar de la anticoagulación apropiada, se debe interrumpir el tratamiento con aflibercept. Los pacientes con eventos tromboembólicos Grado 3 o menor tienen que ser estrechamente monitorizados.

Proteinuria

En pacientes tratados con aflibercept, se ha observado proteinuria grave, síndrome nefrótico y microangiopatía trombótica (MAT) (ver sección 4.8).

Antes de cada administración de aflibercept, se debe controlar la proteinuria mediante análisis de orina con tira reactiva y/o el índice proteína / creatinina en orina (UPCR), para comprobar el desarrollo o el agravamiento de la proteinuria. Los pacientes con una tira reactiva de $\geq 2+$ para proteínas o un UPCR > 1 o un índice proteína/creatinina (UPCR) > 100 mg/mmol deben someterse a una recogida de orina de 24 horas.

Para valores ≥ 2 gramos de proteinuria/24 horas, se debe suspender la administración de aflibercept y reanudarse cuando la proteinuria sea < 2 gramos/24 horas. Si reaparece, se debe suspender la administración hasta llegar a < 2 gramos/24 horas y, a continuación, se debe reducir la dosis a 2 mg/kg. En los pacientes que desarrollen síndrome nefrótico o MAT, se debe interrumpir el tratamiento con aflibercept (ver sección 4.2).

Neutropenia y complicaciones neutropénicas

En los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se ha observado una incidencia más alta de complicaciones neutropénicas (neutropenia febril e infección neutropénica) (ver sección 4.8).

Se recomienda la monitorización del hemograma (CBC) con recuento diferencial, a nivel basal y antes del inicio de cada ciclo de aflibercept. Se debe retrasar la administración de ZALTRAP/FOLFIRI hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (ver sección 4.2). Se puede considerar el uso terapéutico de G-CSF en la primera aparición de neutropenia de grado ≥ 3 y en la profilaxis secundaria, en pacientes que puedan tener alto riesgo de complicaciones neutropénicas.

Diarrea y deshidratación

En los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, se ha observado una mayor incidencia de diarrea grave (ver sección 4.8).

Se debe iniciar la modificación de la dosis del régimen FOLFIRI (ver sección 4.2), la administración de antidiarreicos y la rehidratación que sea necesaria.

Reacciones de hipersensibilidad

En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad en los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI (ver sección 4.8).

En el caso de que se produzca una reacción de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia), se debe interrumpir el tratamiento con aflibercept y tomar las medidas médicas apropiadas (ver sección 4.2).

En el caso de una reacción de hipersensibilidad de leve a moderada a ZALTRAP (incluyendo rubor, erupción, urticaria y prurito), se debe suspender temporalmente la administración de aflibercept, hasta que se resuelva la reacción. Puede iniciarse el tratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos, como esté clínicamente indicado. En los ciclos posteriores, puede considerarse el pre-tratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos (ver sección 4.2). Se debe actuar con precaución cuando se vuelva a tratar a pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, ya que, en algunos pacientes, se ha observado hipersensibilidad recurrente a pesar de la prevención, incluyendo el uso de corticosteroides.

Cicatrización comprometida

Aflibercept dificultó la cicatrización en modelos animales (ver sección 5.3).

Se ha notificado que aflibercept potencialmente puede dificultar la cicatrización (dehiscencia de la herida, fuga de la anastomosis, ver sección 4.8).

Antes de cirugía electiva, se debe suspender aflibercept durante, al menos, 4 semanas.

Se recomienda que no se inicie el tratamiento con aflibercept durante, al menos, 4 semanas después de cirugía mayor y nunca antes de que haya cicatrizado completamente la herida. Para cirugía menor, como colocación de un catéter venoso central, biopsia y extracción dental, puede iniciarse/reanudarse el tratamiento con aflibercept una vez que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se debe interrumpir el tratamiento con aflibercept en pacientes con cicatrización comprometida que requiera intervención médica (ver sección 4.2).

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Zaltrap, varios de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Zaltrap y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procedimientos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de iniciar el tratamiento con Zaltrap se debe considerar realizar un examen dental y un cuidado dental preventivo apropiado. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa se debe evitar procedimientos dentales invasivos, en la medida de lo posible (ver sección 4.8).

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

En el estudio pivotal fase III de pacientes con CCRM no se notificó EPR. En otros estudios, se notificó EPR en pacientes tratados con aflibercept, como monoterapia y en combinación con otras quimioterapias (ver sección 4.8).

El síndrome EPR puede presentarse con alteración del estado mental, convulsiones, náuseas, vómitos, cefalea o alteraciones visuales. El diagnóstico de síndrome EPR se confirma mediante Imagen por Resonancia Magnética (IRM) del cerebro.

En los pacientes que desarrollen síndrome EPR se debe interrumpir el tratamiento con Aflibercept (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad tienen un aumento de riesgo de diarrea, mareos, astenia, pérdida de peso y deshidratación. Se recomienda una estrecha monitorización para detectar y tratar rápidamente los signos y síntomas de la diarrea y la deshidratación y para minimizar el riesgo potencial (ver sección 4.8).

Insuficiencia renal

Hay datos muy limitados para pacientes con insuficiencia renal, tratados con aflibercept. No se requiere un ajuste de la dosis de aflibercept (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Estado funcional y comorbilidades

Los pacientes con un estado funcional ECOG ≥ 2 , o que tengan comorbilidades importantes, pueden tener mayor riesgo de bajo resultado clínico y deben controlarse cuidadosamente para detectar deterioro clínico de forma temprana.

Uso intravítreo no indicado

ZALTRAP es una solución hiperosmótica, que no está formulada para ser compatible con el medio intraocular. ZALTRAP no debe administrarse como inyección intravítrea (ver sección 4.3).

ZALTRAP contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 22 mg de sodio por vial, equivalente al 1,1% de la ingesta máxima diaria 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El análisis farmacocinético de población y las comparaciones entre estudios no revelaron ninguna interacción farmacocinética fármaco-fármaco entre aflibercept y el régimen FOLFIRI.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben saber que tienen que evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con ZALTRAP y deben estar informadas del peligro potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil y los hombres fértiles deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta, como mínimo, 6 meses después de la última dosis de tratamiento.

Embarazo

No hay datos del uso de aflibercept en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Puesto que la angiogénesis es crítica para el desarrollo fetal, la inhibición de la angiogénesis tras la administración de ZALTRAP puede tener efectos adversos sobre el embarazo. ZALTRAP debe utilizarse únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial durante el embarazo. Si la paciente se queda embarazada mientras está siendo tratada con ZALTRAP, debe ser informada del peligro potencial para el feto.

Lactancia

No se han realizado estudios para evaluar el impacto de ZALTRAP sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos sobre los lactantes.

No se sabe si aflibercept se excreta en la leche humana. No puede excluirse un riesgo para los lactantes. Se debe decidir si se deja la lactancia materna o se discontinúa el tratamiento con ZALTRAP, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el bebé y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

Sobre la base de los estudios en monos, hay probabilidad de que la fertilidad masculina y femenina esté comprometida durante el tratamiento con aflibercept (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ZALTRAP sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Si los pacientes experimentan síntomas que afecten a su visión o concentración, o a su capacidad de reacción, deben saber que no pueden conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de ZALTRAP en combinación con FOLFIRI se evaluó en 1216 pacientes, tratados previamente para el cáncer colorrectal metastásico, de los cuales, 611 pacientes fueron tratados con 4 mg/kg de ZALTRAP, cada dos semanas (un ciclo), y 605 pacientes fueron tratados con placebo/FOLFIRI, en un estudio fase III. Los pacientes recibieron una media de 9 ciclos del régimen ZALTRAP/FOLFIRI.

Las reacciones adversas más comunes notificadas (de todos los grados, incidencia $\geq 20\%$) con una incidencia un 2% mayor, como mínimo, para el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el régimen placebo/FOLFIRI, fueron, en orden decreciente de frecuencia: leucopenia, diarrea, neutropenia, proteinuria, aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), estomatitis, fatiga,

trombocitopenia, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), hipertensión, pérdida de peso, disminución de apetito, epistaxis, dolor abdominal, disfonía, aumento de la creatinina sérica y cefalea (ver Tabla 1).

Las reacciones más comunes de Grado 3-4 notificadas (incidencia $\geq 5\%$) con una incidencia un 2% mayor, como mínimo, para el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el régimen placebo/FOLFIRI, en orden decreciente de frecuencia, fueron: neutropenia, diarrea, hipertensión, leucopenia, estomatitis, fatiga, proteinuria y astenia (ver Tabla 1).

Las reacciones adversas más frecuentes, que dieron lugar a la discontinuación permanente del tratamiento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, fueron: alteraciones vasculares (3,8%), incluyendo hipertensión (2,3%), infecciones (3,4%), astenia/fatiga (1,6%, 2,1%), diarrea (2,3%), deshidratación (1%), estomatitis (1,1%), neutropenia (1,1%), proteinuria (1,5%) y embolismo pulmonar (1,1%).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio notificadas en los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI, según la clasificación de órganos y categorías de frecuencia del sistema MedDRA.

Las reacciones adversas en la Tabla 1 se definen como cualquier reacción adversa clínica o anomalía con una incidencia $\geq 2\%$ mayor (todos los grados) en el grupo tratamiento aflibercept en comparación con el grupo tratamiento placebo en el estudio CCRM incluyendo aquellos que no alcanzaron este umbral pero fueron consistentes con la clase anti-VEGF y no fueron vistos en cualquier estudio con aflibercept. La intensidad de las reacciones adversas se ha clasificado de acuerdo con la versión 3.0 de la escala NCI CTC (grado $\geq 3 = G \geq 3$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias están basadas en todos los grados y se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI en el estudio de CCRM

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	
	Categoría de frecuencia	Todos los grados
Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infección (1)	Infección (1)
Frecuentes	Infección/sepsis neutropénica (1) Infección del tracto urinario Nasofaringitis	Infección/sepsis neutropénica (1)
Poco frecuentes		Infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Leucopenia (2) Neutropenia (1),(2) Trombocitopenia (2)	Leucopenia (2) Neutropenia (2)
Frecuentes	Neutropenia febril	Neutropenia febril Trombocitopenia (2)
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	Hipersensibilidad (1)	

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	
	Todos los grados	Grados ≥ 3
Categoría de frecuencia		
Poco frecuentes		Hipersensibilidad (1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes	Disminución del apetito Pérdida de peso	
Frecuentes	Deshidratación (1)	Deshidratación (1) Disminución del apetito Pérdida de peso
Trastornos cardíacos		
Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca	
Raras	Disminución de la fracción de eyección	
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Cefalea	
Frecuentes		Cefalea
Poco frecuentes	SEPR (1),(4)	SEPR (1),(4)
Trastornos vasculares		
Muy frecuentes	Hipertensión (1) Hemorragia (1)	Hipertensión
Frecuentes	Tromboembolismo arterial (1) Tromboembolismo venoso (1)	Tromboembolismo arterial (1) Tromboembolismo venoso (1) Hemorragia (1)
No conocida	Aneurismas y disecciones arteriales	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Disnea Epistaxis Disfonía	
Frecuentes	Dolor orofaríngeo Rinorrea	
Poco frecuentes		Disnea Epistaxis Disfonía Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Diarrea (1) Estomatitis Dolor abdominal Dolor abdominal superior	Diarrea (1) Estomatitis

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	
	Todos los grados	Grados ≥ 3
Categoría de frecuencia		
Frecuentes	Hemorragia rectal Fístulas (1) Estomatitis aftosa Hemorroides Proctalgia Dolor dental	Dolor abdominal Dolor abdominal superior
Poco frecuentes	Perforación GI (1)	Perforación GI (1) Hemorragia rectal Fístulas (1) Estomatitis aftosa Proctalgia
Trastornos hepatobiliares		
Muy frecuentes	Aumento de la AST (2) Aumento de la ALT (2)	
Frecuentes		Aumento de la AST (2) Aumento de la ALT (2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Síndrome de Eritrodiestesia Palmo-Plantar	
Frecuentes	Hiperpigmentación cutánea	Síndrome de Eritrodiestesia Palmo-Plantar
Poco frecuentes	Cicatrización comprometida (1)	Cicatrización comprometida (1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Poco frecuentes	Osteonecrosis mandibular (ONM)	
Trastornos renales y urinarios		
Muy frecuentes	Proteinuria (1),(3) Aumento de la creatinina sérica	
Frecuentes		Proteinuria (1),(3)
Poco frecuentes	Síndrome nefrótico (1) Microangiopatía trombótica (1)	Síndrome nefrótico (1) Microangiopatía trombótica (1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	Condiciones asténicas	Condiciones asténicas
<p>Nota: Las reacciones adversas se notificaron utilizando la versión 13.1 de MedDRA y se clasificaron con la versión 3.0 de la escala NCI CTC.</p> <p>(1) Ver “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” en esta sección.</p> <p>(2) Según los valores de laboratorio (porcentajes realizados en pacientes con pruebas de laboratorio).</p> <p>(3) Compilación de datos clínicos y de laboratorio.</p> <p>(4) No notificados en estudios de CCRM; sin embargo se ha notificado SEPR en pacientes de otros estudios tratados con aflibercept en monoterapia y en combinación con otras quimioterapias diferentes a FOLFIRI</p>		

En el estudio pivotal de CCRM se produjo anemia, náuseas, vómitos, estreñimiento, alopecia, aumento de fosfatasa alcalina e hiperbilirrubinemia en $\geq 20\%$ de los pacientes. Estos resultados fueron

comparables entre grupos y la diferencia entre grupos no superó una incidencia de $\geq 2\%$ para el régimen ZALTRAP/FOLFIRI.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hemorragia

Los pacientes tratados con ZALTRAP tienen un mayor riesgo de hemorragia, incluyendo acontecimientos hemorrágicos graves y, a veces, mortales. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificaron episodios de sangrado/hemorragia (de todos los grados) en un 37,8% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con un 19,0% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. La forma de sangrado más frecuente fue epistaxis menor (Grado 1-2) en el 27,7% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI. En el 2,9% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se notificó hemorragia de Grado 3-4, incluyendo hemorragia GI, hematuria y hemorragia post-tratamiento, en comparación con el 1,7% de los pacientes que recibieron el régimen placebo/FOLFIRI. En otros estudios, en pacientes que recibían ZALTRAP, se produjo hemorragia intracraneal grave y hemorragia/hemoptisis pulmonar, incluyendo casos mortales (ver sección 4.4).

Perforación gastrointestinal

Se ha notificado perforación GI, incluyendo perforación GI mortal, en los pacientes tratados con ZALTRAP. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificó perforación GI (de todos los grados) en 3 de los 611 pacientes (0,5%) tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en 3 de los 605 pacientes (0,5%) tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Hubo episodios de perforación GI de Grado 3-4 en 3 pacientes (0,5%) tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en 2 pacientes (0,3%) tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. A lo largo de los tres estudios clínicos Fase III controlados con placebo (poblaciones con cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón), la incidencia de la perforación GI (de todos los grados) fue del 0,8% para los pacientes tratados con ZALTRAP y del 0,3% para los pacientes tratados con placebo. Se produjo perforación GI de Grado 3-4 en el 0,8% de los pacientes tratados con ZALTRAP y en el 0,2% de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Formación de fistulas

En los pacientes tratados con ZALTRAP se formaron fistulas con implicación de localizaciones GI y no GI. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificaron fistulas (anales, enterovesicales, enterocutáneas, colovaginales, intestinales) en 9 de los 611 pacientes (1,5%) tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, y en 3 de los 605 pacientes (0,5%) tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. En 2 pacientes (0,3%) tratados con ZALTRAP y en 1 paciente (0,2%) tratado con placebo se formaron fistulas GI de Grado 3. A lo largo de los tres estudios clínicos Fase III controlados con placebo (poblaciones con cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón), la incidencia de fistula (todos los grados) fue del 1,1% en pacientes tratados con ZALTRAP y del 0,2% en pacientes tratados con placebo. Se produjo fistula grado 3-4 en el 0,2% de pacientes tratados con ZALTRAP y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Hipertensión

En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificó hipertensión (todos los grados) en el 41,2% de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI y en el 10,7% de los pacientes tratados con placebo/FOLFIRI. En los pacientes que recibieron el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se encontró un aumento de riesgo de hipertensión de Grado 3-4 (incluyendo hipertensión y un caso de hipertensión esencial). En el 1,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI y en el 19,1% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se notificó hipertensión de Grado 3 (que necesitó un ajuste de la terapia antihipertensiva existente o el tratamiento con más de un medicamento). En 1 paciente (0,2%) tratado con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se notificó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva). Entre los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI que desarrollaron hipertensión de Grado 3-4, en el 54% de los casos comenzó durante los dos primeros ciclos de tratamiento (ver sección 4.4).

Eventos trombóticos y embólicos

Eventos tromboembólicos arteriales

En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificaron ETA (incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, angina de pecho, trombo intracardiaco, infarto de miocardio, embolismo arterial y colitis isquémica) en el 2,6% de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI y en el 1,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. En 11 (1,8%) de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI y en 3 (0,5%) de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI se notificaron episodios de Grado 3-4. A lo largo de los tres estudios clínicos Fase III controlados con placebo (poblaciones con cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón), la incidencia de ETA (todos los grados) fue del 2,3% en pacientes tratados con ZALTRAP y del 1,7% en pacientes tratados con placebo. Se produjo ETA grado 3-4 en el 1,7% de pacientes tratados con ZALTRAP y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Eventos tromboembólicos venosos

Los ETV incluyen trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, hubo ETV de todos los grados en el 9,3% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en el 7,3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Hubo ETV de Grado 3-4 en el 7,9% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en el 6,3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Se produjo embolismo pulmonar en el 4,6% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en el 3,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Durante los tres estudios clínicos Fase III controlados con placebo (poblaciones con cáncer colorrectal, de páncreas y de pulmón), la incidencia de ETV (de todos los grados) fue del 7,1% para los pacientes tratados con ZALTRAP y del 7,1% para los pacientes tratados con placebo.

Proteinuria

En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificó proteinuria (compilación de datos clínicos y de laboratorio) en el 62,2% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el 40,7% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Se produjo proteinuria de Grado 3-4 en el 7,9% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el 1,2% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. En 2 pacientes (0,5%) tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se produjo síndrome nefrótico, en comparación con ninguno de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. A un paciente tratado con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, que presentaba proteinuria e hipertensión, se le diagnosticó microangiopatía trombótica (MAT). A lo largo de los tres estudios clínicos Fase III controlados con placebo (poblaciones con cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón), la incidencia de síndrome nefrótico fue del 0,5% en pacientes tratados con ZALTRAP y del 0,1% en pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Neutropenia y complicaciones neutropénicas

En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificó neutropenia (de todos los grados) en el 67,8% de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI y en el 56,3% de los pacientes tratados con placebo/FOLFIRI. En el 36,7% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se observó neutropenia de Grado 3-4, en comparación con el 29,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. La complicación más frecuente de Grado 3-4 fue la neutropenia febril, en el 4,3% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el 1,7% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Se produjo infección/sepsis neutropénica de Grado 3-4 en el 1,5% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en el 1,2% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI (ver sección 4.4).

Infecciones

Las infecciones se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron el régimen ZALTRAP/FOLFIRI (46,2%, todos los grados; 12,3%, Grado 3-4) que en los pacientes que recibieron el régimen placebo/FOLFIRI (32,7%, todos los grados; 6,9%, Grado 3-4), incluyendo infección del tracto urinario, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, infección en el lugar del catéter e infección dental.

Diarrea y deshidratación

En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se observó diarrea en el 69,2% de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI y en el 56,5% de los pacientes tratados con placebo/FOLFIRI. Se observó deshidratación (todos los grados) en el 9,0% de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI y en el 3,0% de los pacientes tratados con placebo/FOLFIRI. Se notificó diarrea de Grado 3-4 en el 19,3% de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el 7,8% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Se notificó deshidratación de Grado 3-4 en el 4,3% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad

En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificaron reacciones graves de hipersensibilidad en el 0,3% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en el 0,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI (ver sección 4.4).

Cicatrización comprometida

El tratamiento con ZALTRAP está asociado con el potencial de comprometer la cicatrización de heridas (dehiscencia de la herida, pérdida anastomótica). En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificó cicatrización comprometida en 3 pacientes (0,5%) tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en 5 pacientes (0,8%) tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. En 2 pacientes (0,3%) tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se notificó cicatrización comprometida de Grado 3, en comparación con ninguno de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. A lo largo de los tres estudios clínicos Fase III controlados con placebo (poblaciones con cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón), la incidencia de cicatrización comprometida (todos los grados) fue del 0,5% en pacientes tratados con ZALTRAP y del 0,4% en pacientes tratados con placebo. Se produjo cicatrización comprometida grado 3-4 en el 0,2% de pacientes tratados con ZALTRAP y en ninguno de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

En el estudio pivotal Fase III de pacientes con CCRM no se notificó SEPR. En otros estudios, se notificó SEPR en pacientes tratados con ZALTRAP, en monoterapia (0,5%) y en combinación con otras quimioterapias (ver sección 4.4).

Otras reacciones adversas y anomalías de laboratorio notificadas con una diferencia \geq 5% (todos los grados) en los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, frente al tratamiento con el régimen placebo/FOLFIRI

Las siguientes reacciones adversas y anomalías de laboratorio se notificaron con una diferencia \geq 5% (todos los grados) en los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI frente al régimen placebo/FOLFIRI (en orden decreciente de frecuencia): leucopenia (78,3% vs 72,4% todos los grados; 15,6% vs 12,2% Grados 3-4), aumento de AST (57,5% vs 50,2% todos los grados; 3,1% vs 1,7%, Grados 3-4), estomatitis (50,1% vs 32,9%, todos los grados; 12,8% vs 4,6%, Grados 3-4), fatiga (47,8% vs 39,0%, todos los grados; 12,6% vs 7,8%, Grados 3-4), trombocitopenia (47,4% vs 33,8% todos los grados; 3,3% vs 1,7% Grados 3-4), aumento de ALT (47,3% vs 37,1%, todos los grados; 2,7% vs 2,2%, Grados 3-4), disminución del apetito (31,9% vs 23,8%, todos los grados; 3,4% vs 1,8%, Grados 3-4), pérdida de peso (31,9% vs 14,4%, todos los grados; 2,6% vs 0,8%, Grados 3-4), disfonía (25,4% vs 3,3%, todos los grados; 0,5% vs 0, Grados 3-4), cefalea (22,3% vs 8,8%, todos los grados; 1,6% vs 0,3%, Grados 3-4), astenia (18,3% vs 13,2%, todos los grados; 5,1% vs 3,0%, Grados 3-4), síndrome de Eritrodiestesia Palmo-Plantar (11,0% vs 4,3%, todos los grados; 2,8% vs 0,5%, Grados 3-4) e hiperpigmentación cutánea (8,2% vs 2,8%, todos los grados; 0 vs 0, Grados 3-4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 611 pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI en el estudio pivotal de pacientes con CCRM, 172 (28,2%) tenían ≥ 65 y < 75 años y 33 (5,4%) tenían ≥ 75 años. Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) pueden experimentar reacciones adversas con mayor probabilidad. La incidencia de diarrea, mareos, astenia, reducción de peso y deshidratación aumentó $\geq 5\%$ en los pacientes de edad avanzada, en comparación con los pacientes jóvenes. Los pacientes de edad avanzada deben monitorizarse estrechamente para detectar el desarrollo de diarrea y deshidratación potencial (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

En los pacientes que recibieron ZALTRAP, las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, a nivel basal, en los estudios clínicos Fase III, controlados con placebo (N=352) fueron comparables con las de aquellos pacientes sin insuficiencia renal (N=642). Un número limitado de pacientes con insuficiencia renal moderada/grave a nivel basal (N=49) fueron tratados con ZALTRAP. En estos pacientes, los efectos no renales fueron, en general, comparables entre los pacientes con insuficiencia renal y los pacientes sin insuficiencia renal, excepto que se observó una incidencia $>10\%$ superior en la deshidratación (todos los grados) (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad para ZALTRAP. En todos los estudios oncológicos, en general, se observó una incidencia similar de respuestas de título bajo de anticuerpos anti-fármacos (ADA) (post nivel basal) en el análisis ADA, tanto en los pacientes tratados con placebo, como en los tratados con ZALTRAP (3,3% y 3,8%, respectivamente). En ninguno de los pacientes se detectaron respuestas de título alto de anticuerpos a aflibercept. Diecisiete (17) pacientes tratados con ZALTRAP (1,6%) y dos (2) pacientes tratados con placebo (0,2%) fueron también positivos en el análisis de anticuerpos neutralizantes. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se observaron respuestas positivas en el ensayo ADA, con los niveles más altos en los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4%)], en comparación con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5%)]. Los resultados en el análisis de anticuerpos neutralizantes en el estudio pivotal de CCRM fueron también mayores en los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38%)] que con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19%)]. No se observó ningún impacto sobre el perfil farmacocinético de aflibercept en los pacientes que dieron positivo en los análisis de inmunogenicidad.

Teniendo en cuenta los resultados similares del análisis ADA en los pacientes tratados con placebo o ZALTRAP, la incidencia real de inmunogenicidad con ZALTRAP basada en esos análisis está, probablemente, sobrevalorada.

Los datos de inmunogenicidad dependen, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del análisis. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un análisis puede estar influida por varios factores, incluyendo el tratamiento de la muestra, el tiempo de recogida de la muestra, medicación concomitante y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos para ZALTRAP con la incidencia de anticuerpos para otros productos puede ser engañosa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay información sobre la seguridad de aflibercept, administrado en dosis superiores a los 7 mg/kg, cada 2 semanas, o 9 mg/kg, cada 3 semanas. Las reacciones adversas observadas más comúnmente con estas dosis fueron similares a las observadas con la dosis terapéutica.

No hay un antídoto específico para la sobredosis de ZALTRAP. Los casos de sobredosis deben tratarse con medidas de soporte adecuadas, particularmente en lo relativo a la monitorización y tratamiento de la hipertensión y la proteinuria. El paciente debe permanecer bajo estrecha supervisión médica para monitorizar las reacciones adversas (ver sección 4.8).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX44.

Mecanismo de acción

El factor de crecimiento del endotelio vascular A y B (VEGF-A, VEGF-B) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) son miembros de la familia de factores angiogénicos VEGF, que pueden actuar como potentes factores mitogénicos, quimiotácticos y de permeabilidad vascular para las células endoteliales. El VEGF-A actúa a través de las tirosin-quinazas de dos receptores, el VEGFR-1 y el VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. Los factores PIGF y VEGF-B se unen sólo al receptor VEGFR-1, que está presente también en la superficie de los leucocitos. La activación excesiva de estos receptores por el VEGF-A puede dar lugar a una neovascularización patológica y una permeabilidad vascular excesiva. El PIGF está relacionado también con la neovascularización patológica y a la incorporación de células inflamatorias en los tumores.

Aflibercept, conocido también como VEGF-TRAP en la bibliografía científica, es una proteína de fusión recombinante, formada por porciones de los lugares de unión del VEGF de los dominios extracelulares de los receptores humanos VEGFR-1 y 2, fusionados con una porción Fc de la IgG1 humana. Aflibercept se obtiene por tecnología del ADN recombinante, en un sistema de expresión mamífero en ovario de hámster Chino (CHO) K-1. Aflibercept es una glicoproteína dimérica, con un peso molecular de 97 kilodaltons (kDa), y contiene glicosilación, que constituye un 15% adicional de la masa molecular total, lo que da como resultado un peso molecular total de 115 kDa.

Aflibercept actúa como un receptor soluble que se une al VEGF-A, actuando de señuelo, con una afinidad más alta que sus receptores nativos, así como los ligandos PIGF y VEGF-B relacionados. Al actuar como un ligando trampa, aflibercept previene la unión de los ligandos endógenos a sus receptores afines y, de esta forma, bloquea la señalización mediada por los receptores.

Aflibercept bloquea la activación de los receptores VEGF y la proliferación de células endoteliales, inhibiendo, así, el crecimiento de nuevos vasos que proporcionan oxígeno y nutrientes a los tumores.

Aflibercept se une al VEGF-A humano (constante de disociación en equilibrio $K_D = 0,5$ pM para VEGF-A₁₆₅ y 0,36 pM para VEGF-A₁₂₁), al PIGF humano ($K_D = 39$ pM para PIGF-2) y al VEGF-B humano ($K_D = 1,92$ pM) para formar un complejo estable, inerte, sin actividad biológica detectable.

Efectos farmacodinámicos

La administración de aflibercept a ratones portadores de tumores xenotrasplantados o alotrasplantados inhibió el crecimiento de varios tipos de cáncer.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de ZALTRAP se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían sido tratados previamente con oxaliplatino, con o sin bevacizumab previo. Un total de 1226 pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir ZALTRAP (N=612; 4 mg/kg, en perfusión intravenosa durante 1 hora, el día 1) o placebo (N=614), en combinación con 5-fluorouracilo más irinotecan [FOLFIRI: 180 mg/m² de irinotecan, perfusión intravenosa durante 90 minutos, y 400 mg/m² de ácido folínico (dl racémico), en perfusión intravenosa durante 2 horas, al mismo tiempo, el día 1, utilizando

un catéter en Y, seguido de 400 mg/m² de 5-FU, en bolo intravenoso, seguido de 2400 mg/m² de 5-FU, en perfusión intravenosa continua durante 46 horas]. Los ciclos de tratamiento en ambos grupos se repitieron cada 2 semanas. Los pacientes fueron tratados hasta que la enfermedad progresó o hubo una toxicidad inaceptable. El parámetro de eficacia primaria fue la supervivencia global. La asignación de tratamiento se estratificó en función del estado funcional ECOG (0 vs 1 vs 2) y según la terapia previa con bevacizumab (sí o no).

Hubo un buen equilibrio demográfico entre los grupos de tratamiento (edad, raza, estado funcional ECOG y tratamiento previo con bevacizumab). La edad mediana de los 1226 pacientes aleatorizados en el estudio era de 61 años, el 58,6% eran hombres, el 97,8% tenía un estado funcional (PS) ECOG basal de 0 o 1 y el 2,2% tenía un estado funcional (PS) ECOG basal de 2. De los 1226 pacientes aleatorizados, el 89,4% y el 90,2% de los pacientes tratados con los regímenes placebo/FOLFIRI y ZALTRAP/FOLFIRI, respectivamente, recibió quimioterapia previa de combinación con oxaliplatino para el tratamiento del cáncer metastásico/avanzado. Aproximadamente, el 10% de los pacientes (el 10,4% y el 9,8% de los pacientes tratados con los regímenes placebo/FOLFIRI y ZALTRAP/FOLFIRI, respectivamente) recibieron quimioterapia adyuvante previa con oxaliplatino y progresaron durante o en los 6 meses después de completar la quimioterapia adyuvante. En 373 pacientes (30,4%), el tratamiento basado en oxaliplatino se administró en combinación con bevacizumab.

Los resultados globales de eficacia para el régimen ZALTRAP/FOLFIRI frente al régimen placebo/FOLFIRI se resumen en la Figura 1 y en la Tabla 2.

Figura 1 – Supervivencia global (meses) – curvas Kaplan-Meier por grupo de tratamiento – población ITT

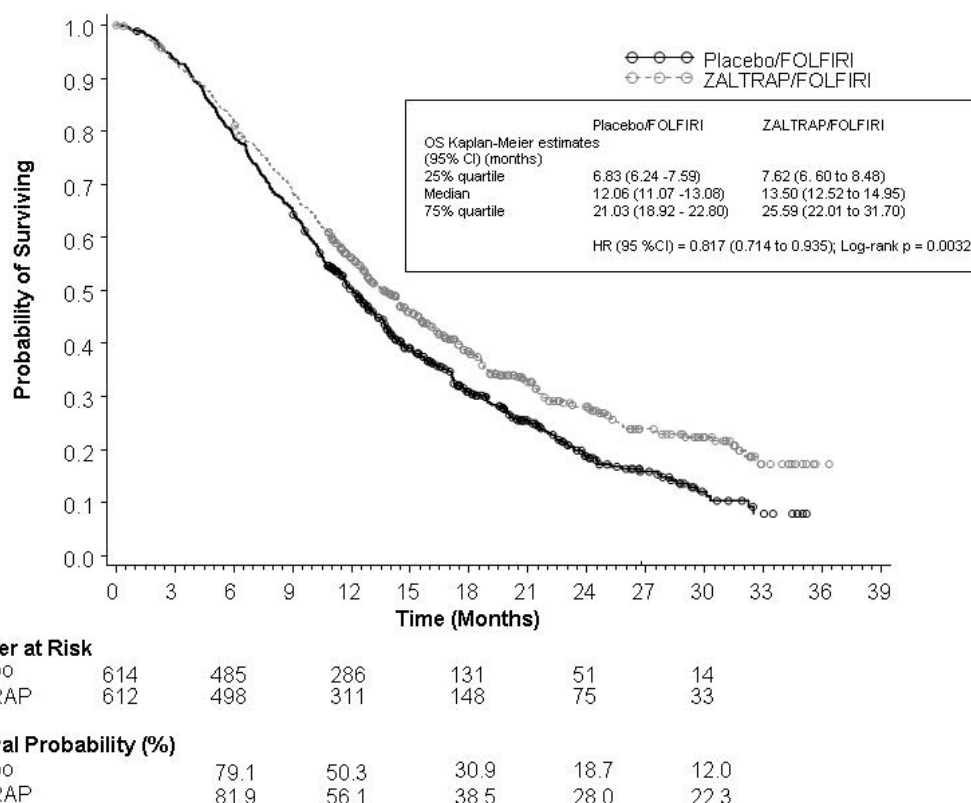


Tabla 2 - Parámetros principales de eficacia^a – población ITT

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
SG		
Número de muertes, n (%)	460 (74,9%)	403 (65,8%)
Supervivencia global mediana (95% IC) (meses)	12,06 (11,07 a 13,08)	13,50 (12,52 a 14,95)
Razón de riesgos estratificada (95% IC)	0,817 (0,714 a 0,935)	
Valor de p para el test log-rank estratificado	0,0032	
SLP^b		
Número de acontecimientos, n (%)	454 (73,9%)	393 (64,2%)
SLP mediana (95% IC) (meses)	4,67 (4,21 a 5,36)	6,90 (6,51 a 7,20)
Razón de riesgos estratificada (95% CI)	0,758 (0,661 a 0,869)	
Valor de p para el test log-rank estratificado	0,00007	
Tasa Global de Respuesta (CR+PR) (95% IC) (%) ^c	11,1 (8,5 a 13,8)	19,8 (16,4 a 23,2)
Valor de p del test de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado	0,0001	

^a Estratificado sobre la base del estado funcional ECOG (0 versus 1 versus 2) y bevacizumab previo (sí versus no).

^b SLP (sobre la base de la valoración del tumor por el IRC): El umbral de significación se ha fijado en 0,0001.

^c Tasa global de respuesta objetiva por el IRC.

Se realizaron los análisis de SG y SLP por factores de estratificación. Se notificó un efecto del tratamiento numéricamente menor en la SG de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, para los pacientes con uso previo de bevacizumab comparado con los pacientes sin exposición a bevacizumab, sin ninguna evidencia de heterogeneidad en el efecto del tratamiento (test de interacción no significativo). En la Tabla 3 se resumen los resultados por el uso previo de bevacizumab.

Tabla 3 - SG y SLP por el uso previo de bevacizumab^a – población ITT

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
SG		
Pacientes con uso previo de bevacizumab, (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
SG mediana (95% IC) (meses)	11,7 (9,96 a 13,77)	12,5 (10,78 a 15,47)
Razón de riesgos (95% IC)	0,862 (0,676 a 1,100)	
Pacientes sin exposición a bevacizumab, (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
SG mediana (95% IC) (meses)	12,4 (11,17 a 13,54)	13,9 (12,72 a 15,64)
Razón de riesgos (95% IC)	0,788 (0,671 a 0,925)	
SLP		
Pacientes con uso previo de bevacizumab, (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
SLP mediana (95% IC) (meses)	3,9 (3,02 a 4,30)	6,7 (5,75 a 8,21)
Razón de riesgos (95% IC)	0,661 (0,512 a 0,852)	
Pacientes sin exposición a bevacizumab, (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
SLP mediana (95% IC) (meses)	5,4 (4,53 a 5,68)	6,9 (6,37 a 7,20)
Razón de riesgos (95% IC)	0,797 (0,679 a 0,936)	

También se realizó el análisis de SG y SLP por ECOG. La razón de riesgos (IC 95%) de la supervivencia global fue de 0,77 (0,64 a 0,93) para el estado funcional ECOG 0 y 0,87 (0,71 a 1,06) para el estado funcional ECOG 1.

La razón de riesgos (95% IC) de la supervivencia libre de progresión es de 0,76 (0,761 a 0,91) para el estado funcional ECOG 0 y de 0,75 (0,61 a 0,92) para el estado funcional ECOG 1.

El análisis post-hoc, excluyendo a los pacientes que progresaron durante o en los 6 meses de terapia adyuvante, para pacientes con o sin tratamiento previo con bevacizumab, se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4 – Análisis post-hoc excluyendo a los pacientes con terapia adyuvante^{a,b}

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Pacientes con bevacizumab previo, excluyendo pacientes con sólo adyuvancia (n (%))	179 (32,5%)	177 (32,1%)
SG mediana (95% IC) (meses)	11,7 (9,66 a 13,27)	13,8 (11,01 a 15,87)
Razón de riesgos (95% IC)	0,812 (0,634 a 1,042)	
SLP mediana (95% IC) (meses)	3,9 (3,02 a 4,30)	6,7 (5,72 a 8,21)

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Razón de riesgos (95% IC)	0,645 (0,498 a 0,835)	
Pacientes sin bevacizumab previo, excluyendo pacientes con sólo adyuvancia (n (%))	371 (67,5%)	375 (67,9%)
Supervivencia global mediana (95% IC) (meses)	12,4 (11,17 a 13,54)	13,7 (12,71 a 16,03)
Razón de riesgos (95% IC)	0,766 (0,645 a 0,908)	
SLP mediana (95% IC) (meses)	5,3 (4,50 a 5,55)	6,9 (6,24 a 7,20)
Razón de riesgos (95% IC)	0,777 (0,655 a 0,921)	

^a determinado por IVRS

^bLa SG en la población ITT excluyendo los pacientes que progresaron durante o dentro de los 6 meses de terapia adyuvante mostró un HR (95% IC) de 0,78 (0,68 a 0,90) [SG mediana (95%)] con placebo/FOLFIRI 11,9 meses (10,88 a 13,01) y con ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 meses (12,68 a 15,44]

El análisis de otros subgrupos para la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión según la edad (<65; ≥65), sexo, presencia de metástasis hepática únicamente, historial de hipertensión previa y número de órganos afectados, demostró un efecto del tratamiento a favor del régimen ZALTRAP/FOLFIRI sobre el régimen placebo/FOLFIRI.

En el análisis de supervivencia global por subgrupos, se observó un beneficio consistente con la población global en los pacientes <65 años y ≥65 años que recibieron el régimen ZALTRAP/FOLFIRI.

En el ensayo VELOUR se realizó un análisis exploratorio de biomarcadores que incluyó el análisis del estado mutacional de RAS en 482 de 1.226 pacientes (n=240 aflibercept; 242 placebo). El HR (95% IC) para la SG en pacientes con tumores RAS nativo fue de 0,7 (0,5-1,0) con una mediana de SG de 16,0 meses para pacientes tratados con aflibercept y 11,7 meses para pacientes tratados con placebo. Los datos correspondientes a pacientes con tumores RAS mutados mostraron un HR para la SG de 0,9 (0,7-1,2) con una mediana de 12,6 y 11,2 meses para aflibercept y placebo, respectivamente. Estos datos son exploratorios y el análisis de interacción estadístico fue no significativo (falta de evidencia para heterogeneidad en el efecto del tratamiento entre los subgrupos RAS nativo y RAS mutado).

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de realizar estudios con ZALTRAP en todos los subconjuntos de población pediátrica, en adenocarcinoma de colon y recto (ver información sobre el uso pediátrico en sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas descritas a continuación derivan, en gran medida, de un análisis farmacocinético de población con datos de 1.507 pacientes, con varios tipos de tumores avanzados.

Absorción

En modelos tumorales preclínicos, dosis biológicamente activas de aflibercept se relacionan con las necesarias para producir concentraciones circulantes de aflibercept libre superiores al aflibercept unido a VEGF. Las concentraciones circulantes de aflibercept unido a VEGF aumenta con la dosis de aflibercept hasta que se une a la mayoría del VEGF disponible. Aumentos mayores de la dosis de aflibercept producen aumentos relacionados con la dosis en las concentraciones de aflibercept libre circulante, pero sólo pequeños aumentos adicionales de la concentración de aflibercept unido a VEGF.

En los pacientes, ZALTRAP se administra a dosis de 4 mg/kg intravenosamente, cada dos semanas, por lo que hay un exceso de aflibercept libre circulante, en comparación con aflibercept unido a VEGF.

En el régimen de dosis recomendado, 4 mg/kg cada dos semanas, la concentración de aflibercept libre estaba próxima a los niveles de equilibrio estacionario en el segundo ciclo de tratamiento, sin

acumulación importante (tasa de acumulación de 1,2 en equilibrio estacionario, en comparación con la primera administración).

Distribución

El volumen de distribución de aflibercept libre en estado estacionario es, aproximadamente, 8 litros.

Biotransformación

No se han realizado estudios de metabolismo con aflibercept, ya que es una proteína. Es de esperar que aflibercept se degrade a péptidos pequeños y aminoácidos individuales.

Eliminación

El aflibercept libre se elimina, principalmente, uniéndose a VEGF endógeno, para formar un complejo estable, inactivo. Como con otras proteínas grandes, es de esperar que, tanto el aflibercept libre como el unido, tengan un aclaramiento más lento, mediante otros mecanismos biológicos, como el catabolismo proteolítico.

Con dosis superiores a 2 mg/kg, el aclaramiento de aflibercept libre fue, aproximadamente, de 1,0 l/día, con una semivida terminal de 6 días.

Las proteínas de alto peso molecular no se eliminan por vía renal, por lo que se espera que la eliminación renal de aflibercept sea mínima.

Linealidad/no linealidad

De acuerdo con la una disposición de fármacos mediada por diana terapéutica, el aflibercept libre muestra un aclaramiento más rápido (no lineal) con dosis por debajo de 2 mg/kg, debido a la alta afinidad de unión de aflibercept al VEGF endógeno. El aclaramiento lineal observado en el rango de dosis de 2 a 9 mg/kg se debe, probablemente, a mecanismos biológicos de eliminación no saturables, como el catabolismo proteico.

Otras precauciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hubo efectos de la edad sobre la farmacocinética del aflibercept libre.

Raza

No se identificó ningún efecto de la raza en el análisis de población.

Sexo

El sexo fue la covariable más significativa para explicar la variabilidad interindividual del aclaramiento y del volumen de distribución de aflibercept libre, con un 15,5% más alto de aclaramiento y un 20,6% más alto de volumen de distribución en hombres que en mujeres. Estas diferencias no afectan a la exposición debido a que la dosis se basa en el peso y no hace falta modificar la dosis en función del sexo.

Peso

El peso tuvo un efecto sobre el aclaramiento y el volumen de distribución del aflibercept libre, con un aumento del 29% en la exposición de aflibercept en pacientes con un peso \geq 100 kg.

Insuficiencia hepática

No ha habido estudios formales con ZALTRAP en pacientes con insuficiencia hepática. En un análisis farmacodinámico poblacional, con datos de 1.507 pacientes con varios tipos de tumores avanzados que recibieron ZALTRAP, con o sin quimioterapia, 63 pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $>$ 1,0 x – 1,5 x ULN y cualquier valor de AST) y 5 pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1,5 x – 3 x ULN y cualquier valor de AST) fueron tratados con ZALTRAP. En estos pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, no hubo efectos sobre el aclaramiento de aflibercept. No hay datos disponibles para pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $>$ 3 x ULN y cualquier valor de AST).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales con ZALTRAP en pacientes con insuficiencia renal. Se realizó un análisis farmacocinético poblacional, con datos de 1.507 pacientes con varios tipos de cánceres avanzados que recibieron ZALTRAP, con o sin quimioterapia. Esta población incluye: 549 pacientes con insuficiencia renal leve (CL_{CR} 50-80 ml/min), 96 pacientes con insuficiencia renal moderada (CL_{CR} 30-50 ml/min) y 5 pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Este análisis farmacocinético poblacional no reveló diferencias clínicamente significativas en el aclaramiento o en la exposición sistémica (AUC) de aflibercept libre, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, con la dosis de 4 mg/kg de ZALTRAP, en comparación con la población global estudiada. No se puede establecer ninguna conclusión para los pacientes con insuficiencia renal grave, debido a que los datos disponibles son muy limitados. En los pocos pacientes con insuficiencia renal grave, la exposición al fármaco fue similar a la observada en los pacientes con función renal normal.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Toxicología y farmacología en animales

La administración intravenosa semanal/cada dos semanas de aflibercept a monos cynomolgus, durante 6 meses, produjo cambios en huesos (efectos sobre la placa de crecimiento y el esqueleto axial y apendicular), cavidad nasal, riñones, ovarios y glándula adrenal. La mayoría de efectos relacionados con aflibercept se observaron con la dosis más baja estudiada, correspondiente a exposiciones en plasma cercanas a la dosis terapéutica en pacientes. La mayoría de efectos inducidos por aflibercept fueron reversibles después de un periodo de 5 meses sin tratamiento, con la excepción de los cambios en el esqueleto y la cavidad nasal. La mayoría de los efectos se consideraron relacionados con la actividad farmacológica de aflibercept.

La administración de aflibercept produjo un retraso en la cicatrización en conejos. En modelos de cicatrización cutánea excisional e incisional de espesor total, la administración de aflibercept redujo la respuesta fibrosa, la neovascularización, la hiperplasia/re-epitelialización epidérmica y la resistencia tensil. Aflibercept aumentó la presión sanguínea en roedores normotensos.

Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios para evaluar la carcinogenicidad o mutagenicidad de aflibercept.

Alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios específicos con aflibercept en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. No obstante, los resultados de un estudio de toxicidad con dosis repetidas sugieren que existe la posibilidad de que aflibercept perjudique la función reproductora y la fertilidad. En monos cynomolgus hembra, sexualmente maduras, se evidenció la inhibición de la función ovárica y del desarrollo folicular. Estos animales perdieron también el ciclo menstrual normal. En monos cynomolgus macho, sexualmente maduros, se observó una reducción de la motilidad de los espermatozoides y un aumento de la incidencia de anomalías morfológicas de los espermatozoides. No hubo margen de exposición en pacientes en relación con estos efectos. Estos efectos fueron totalmente reversibles en las 8-18 semanas posteriores a la última inyección.

Toxicología sobre la reproducción y el desarrollo

Aflibercept ha demostrado ser embriotóxico y teratógeno cuando se administró intravenosamente a conejas preñadas, cada 3 días, durante el periodo de organogénesis (días 6 a 18 de gestación), en dosis, aproximadamente, 1 a 15 veces la dosis humana de 4 mg/kg, cada 2 semanas. Los efectos observados incluyen reducciones de los pesos corporales de las madres, un aumento del número de reabsorciones fetales y un aumento de incidencia de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas en el feto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Cloruro de sodio
Citrato de sodio dihidrato
Ácido cítrico monohidrato
Polisorbato 20
Fosfato de sodio dibásico heptahidrato
Fosfato de sodio monobásico monohidrato
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o solventes, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Después de diluir en la bolsa de perfusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas, a 2°C-8°C, y durante 8 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar, normalmente, las 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- 4 ml de concentrado en un vial de vidrio (tipo I) borosilicatado transparente de 5 ml, sellado con un tapón de brida con cápsula flip-off y disco de sellado. Cada envase contiene 1 ó 3 viales.
- 8 ml de concentrado en un vial de vidrio (tipo I) borosilicatado transparente de 10 ml, sellado con un tapón de brida con cápsula flip-off y disco de sellado. Cada envase contiene 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ZALTRAP es un concentrado estéril, sin conservantes, apirógeno, por lo que la solución para perfusión debe ser preparada por un profesional sanitario, utilizando procedimientos de manipulación seguros y una técnica aséptica.

Debe actuarse con precaución al manejar ZALTRAP, teniendo en cuenta el uso de los equipos de contención, el equipo de protección personal (e.g. guantes) y los procedimientos de preparación.

Preparación de la solución para perfusión

- Comprobar visualmente el vial de ZALTRAP antes de usarlo. La solución concentrada debe ser transparente y sin partículas.
- Según la dosis requerida para el paciente, extraer el volumen necesario de ZALTRAP concentrado del vial. Puede ser necesario más de un vial para preparar la solución para perfusión.
- Diluirlo hasta el volumen de administración requerido con solución de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa para perfusión al 5%. La concentración final de ZALTRAP para perfusión intravenosa debe mantenerse en el intervalo de 0,6 mg/ml a 8 mg/ml de aflibercept.
- Deben utilizarse bolsas de perfusión de PVC conteniendo DEHP o bolsas de perfusión de poliolefina.
- La solución diluida debe inspeccionarse para detectar la presencia de partículas y coloración anómala antes de la administración. Si se observa coloración anómala o partículas, debe desecharse la solución reconstituida.
- ZALTRAP es un vial de un solo uso. No reutilizar el vial después de la punción inicial. La solución concentrada que no se utilice debe eliminarse.

Administración de la solución para perfusión

Las soluciones diluidas de ZALTRAP se deben administrar utilizando sets de perfusión que contengan un filtro de poliétersulfona de 0,2 micras.

Los sets de perfusión deben estar fabricados de uno de los siguientes materiales:

- cloruro de polivinilo (PVC) que contenga bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP)
- PVC sin DEHP, que contenga trioctil trimelitato (TOTM)
- polipropileno
- polietileno recubierto de PVC
- poliuretano

No deben utilizarse filtros de fluoruro de polivinilideno (PVDF) o de nylon.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01 febrero 2013
Fecha de la última revalidación: 21 septiembre 2017

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZALTRAP 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión
aflibercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 4 ml contiene 100 mg de aflibercept (25 mg/ml).
Un vial de 8 ml contiene 200 mg de aflibercept (25 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sacarosa, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, polisorbato 20, fosfato de sodio dibásico heptahidrato, fosfato de sodio monobásico monohidrato, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico, y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

100 mg/4 ml
1 vial
3 viales

200 mg/8 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vial para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Sólo por vía intravenosa. Utilizar sólo después de diluir.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Caducidad después de la dilución: ver prospecto.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC -

SN -
NN -

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ZALTRAP 25 mg/ml concentrado estéril
aflibercept
Sólo por vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

ZALTRAP 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión aflibercept

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo o facilitárselo a los profesionales sanitarios en el futuro.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ZALTRAP y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ZALTRAP
3. Cómo usar ZALTRAP
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ZALTRAP
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ZALTRAP y para qué se utiliza

Qué es ZALTRAP y cómo actúa

ZALTRAP contiene el principio activo aflibercept, una proteína que actúa bloqueando el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos dentro del tumor. El tumor necesita nutrientes y oxígeno de la sangre para crecer. Al bloquear el crecimiento de vasos sanguíneos, ZALTRAP ayuda a detener o frenar el crecimiento del tumor.

Para qué se utiliza ZALTRAP

ZALTRAP es un medicamento usado para tratar el cáncer avanzado de colon o recto (partes del intestino grueso) en adultos. Se administrará junto con otros medicamentos denominados “quimioterápicos”, incluyendo “5-fluorouracilo”, “ácido folínico” e “irinotecan”.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ZALTRAP

No use ZALTRAP

- si es alérgico a aflibercept o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- en sus ojos, debido a que podría dañarlos gravemente.

Lea también los prospectos de los otros medicamentos (“quimioterapia”) que son parte de su tratamiento, para comprobar si son adecuados para usted. Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si hay alguna razón por la que no pueda utilizar estos medicamentos.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, antes y durante el tratamiento con ZALTRAP, si:

- tiene problemas de sangrado o si experimenta algún sangrado después del tratamiento (ver sección 4), o si nota cansancio extremo, debilidad, mareos o hay un cambio en el color de sus heces. Si el

sangrado es grave, su médico detendrá su tratamiento con ZALTRAP. Esto es porque ZALTRAP podría aumentar el riesgo de sangrado.

- tiene cualquier problema con su boca o sus piezas dentales como salud dental pobre, enfermedad de las encías (piorrea), o una extracción dental planificada, y especialmente si ha sido tratado antes con bifosfonatos (utilizados para tratar o prevenir problemas en sus huesos). Se ha comunicado un efecto adverso llamado osteonecrosis (daño en el hueso de la mandíbula) en pacientes con cáncer tratados con ZALTRAP. Puede que le aconsejen que se haga una revisión dental antes de iniciar el tratamiento con ZALTRAP. Mientras esté siendo tratado con ZALTRAP, debe mantener una buena higiene bucal (incluyendo cepillado regular de sus dientes) y realizar revisiones dentales periódicas. Si tiene dentadura postiza se debe asegurar que esté fijada adecuadamente. Si previamente también ha recibido o está recibiendo tratamiento con bifosfonatos vía intravenosa, se deben evitar los tratamientos dentales o la cirugía dental (por ej. extracción de piezas dentales). Informe a su médico acerca de sus tratamientos dentales y comente a su dentista que está siendo tratado con ZALTRAP. Contacte inmediatamente con su médico y dentista durante y después del tratamiento con ZALTRAP si experimenta cualquier problema en su boca o sus piezas dentales como pérdida de piezas dentales, dolor o inflamación, o llagas que no cicatrizan o secreción, ya que estos pueden ser síntomas de osteonecrosis mandibular.
- sufre enfermedades en las que su intestino está inflamado, como infección en una parte de la pared intestinal (denominada también “diverticulitis”), úlceras de estómago o colitis. Esto se debe a que ZALTRAP puede aumentar el riesgo de desarrollar perforaciones en la pared intestinal. Si le ocurriera esto, su médico detendrá su tratamiento con ZALTRAP.
- si ha tenido conexiones anómalas tipo tubo o canales dentro de su organismo entre los órganos internos y la piel y otros tejidos (también llamados “fistulas”). Si usted desarrolla este tipo de conexiones o canales durante el tratamiento, su médico detendrá el tratamiento con ZALTRAP.
- tiene la tensión arterial alta. ZALTRAP podría aumentar la tensión arterial (ver sección 4), y su médico necesitará controlar su presión sanguínea y podría ajustar la dosis de sus medicamentos para la tensión o su dosis de ZALTRAP. Por tanto, es importante que informe a su médico, farmacéutico o enfermero si tiene otros problemas de corazón, ya que la presión sanguínea podría empeorar.
- si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.
- experimenta falta de aire (disnea) cuando se esfuerza o cuando se acuesta, cansancio excesivo o inflamación de piernas, que podrían ser síntomas de insuficiencia cardíaca.
- experimenta signos de un coágulo de sangre (ver sección 4). Los signos de un coágulo de sangre pueden variar, dependiendo de dónde aparece (p. ej. pulmones, piernas, corazón o cerebro), pero pueden incluir síntomas como dolor de pecho, tos, respiración entrecortada o dificultad para respirar. Otros signos pueden incluir inflamación de una o ambas piernas, dolor o sensibilidad en una o ambas piernas, decoloración y calor en la piel de la pierna afectada o venas visibles. También podría presentarse como una sensación repentina de entumecimiento o debilidad en la cara, brazos o piernas. Otros síntomas incluyen sensación de confusión, problemas de visión, al caminar, de coordinación o equilibrio, problemas para pronunciar palabras o dificultad al hablar. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente, ya que su médico puede que quiera tratar sus síntomas y detener el tratamiento con ZALTRAP.
- tiene problemas de riñón (proteínas en la orina), ya que su médico controlará el funcionamiento de sus riñones y puede que necesite ajustar su dosis de ZALTRAP.
- su número de glóbulos blancos es demasiado bajo. ZALTRAP podría reducir el número de glóbulos blancos de su sangre y su médico controlará su recuento de glóbulos blancos y puede

administrarle otros medicamentos para que aumenten. Si su número de glóbulos blancos es bajo, puede que el médico tenga que retrasar su tratamiento.

- tiene diarrea grave o persistente, se siente mal (náuseas) o se encuentra mal (vómitos) – esto puede producir una pérdida grave de fluidos corporales (denominada “deshidratación”). Puede que su médico tenga que tratarle con otros medicamentos y/o administrarle fluidos intravenosamente.
- ha tenido alergias alguna vez – durante el tratamiento con ZALTRAP se pueden producir reacciones alérgicas graves (ver sección 4). Puede que su médico tenga que tratar la reacción alérgica o detener el tratamiento con ZALTRAP.
- le han sacado algún diente o ha sufrido algún tipo de cirugía en las últimas 4 semanas, o va a someterse a una operación o intervención médica o dental, o tiene una herida de una operación que aún no está curada. Su médico detendrá el tratamiento de forma temporal antes y después de la cirugía.
- experimenta ataques (convulsiones). Si usted experimenta cambios en su visión o confusión, puede que su médico detenga el tratamiento con ZALTRAP.
- tiene 65 años o más y experimenta diarrea, mareos, debilidad, pérdida de peso o pierde gran cantidad de fluidos (lo que se denomina “deshidratación”). Su médico le controlará cuidadosamente.
- durante el tratamiento sus actividades diarias se limitan o empeoran. Su médico le controlará cuidadosamente.

Si se encuentra en cualquiera de las circunstancias anteriores (o no está seguro), informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren ZALTRAP y durante el tratamiento.

Durante el tratamiento, su médico realizará diversas pruebas para controlar el funcionamiento de su organismo y cómo actúa el medicamento. Las pruebas pueden incluir análisis de sangre y orina, rayos-x u otras técnicas de imagen y/u otras pruebas.

ZALTRAP se administra mediante goteo (perfusión) en una de sus venas (intravenoso) para tratar los cánceres avanzados de colon o recto. ZALTRAP no debe inyectarse en los ojos, debido a que podría dañarlos gravemente.

Niños y adolescentes

Este medicamento no es para niños o adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha mostrado la seguridad y el beneficio de usar ZALTRAP en niños y adolescentes.

Uso de ZALTRAP con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está usando, ha usado recientemente o podría tener que usar cualquier otro medicamento. Esto podría incluir medicamentos comprados sin receta médica o hierbas medicinales.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe usar ZALTRAP durante el embarazo, a menos que su médico decida que el beneficio para usted es mayor que cualquier posible riesgo para usted o su bebé.

Si puede quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz (ver la sección “Anticoncepción” más adelante para saber los detalles sobre anticoncepción en hombres y mujeres). Este medicamento puede poner en peligro al feto ya que detiene la formación de nuevos vasos sanguíneos.

Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de que le administre este medicamento. Esto se debe a que no se sabe si el medicamento pasa a la leche materna.

ZALTRAP podría afectar a la fertilidad de hombres y mujeres. Consulte a su médico para que le aconseje si planea tener un hijo.

Anticoncepción

Los hombres y mujeres que puedan tener hijos deben utilizar un método anticonceptivo efectivo:

- durante el tratamiento con ZALTRAP y
- durante, al menos, 6 meses después de la última dosis del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Usted podría sufrir efectos adversos que afecten a su vista, concentración o capacidad de reacción. Si esto ocurre, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

ZALTRAP contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 22 mg de sodio (de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 1,1% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar ZALTRAP

ZALTRAP le será administrado por un médico o enfermero con experiencia en el uso de “quimioterapia”. Se administra por goteo (perfusión) en una de sus venas (“intravenoso”). ZALTRAP no se le puede inyectar dentro de los ojos, debido a que podría dañarlos gravemente.

El medicamento debe diluirse antes de su administración. La información práctica sobre la manipulación y administración de ZALTRAP para los médicos, enfermeros y farmacéuticos cuando utilicen este medicamento, está incluida en este prospecto.

Cuánto y con qué frecuencia recibirá tratamiento

- El goteo (perfusión) dura alrededor de 1 hora.
- Usted recibirá, normalmente, una perfusión, una vez cada 2 semanas.
- La dosis recomendada es 4 mg por cada kilo de peso corporal. Su médico decidirá cuál es la dosis correcta para usted.
- Su médico decidirá con qué frecuencia recibirá el medicamento y si necesita algún cambio en la dosis.

ZALTRAP se administrará con otros medicamentos quimioterápicos, incluyendo “5-fluorouracilo”, “ácido folínico” e “irinotecan”. Su médico decidirá las dosis apropiadas de estos otros medicamentos quimioterápicos.

El tratamiento continuará hasta que su médico crea que es beneficioso para usted y los efectos adversos sean aceptables.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, ZALTRAP puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos que se indican a continuación se observaron cuando se administró ZALTRAP junto con quimioterapia:

Efectos adversos graves

Informe inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos graves – puede necesitar tratamiento médico urgente:

- **Sangrado: Muy frecuente** (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) – se incluye el sangrado nasal, pero puede incluir también sangrado grave en su intestino y en otras partes del organismo que pueden ser mortales. Los síntomas incluyen sensación de mucho cansancio, debilidad y/o mareo, o cambios en el color de las heces.
- **Dolor en la boca, piezas dentales y/o mandíbula, inflamación o llagas que no cicatrizan en la boca o mandíbula, secreción, insensibilidad o una sensación de pesadez en la mandíbula, o pérdida de una pieza dental: Poco frecuente** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) – Estos síntomas pueden ser signos de daños en el hueso de la mandíbula (osteonecrosis). Informe inmediatamente a su médico y dentista si sufre estos síntomas mientras está siendo tratado con ZALTRAP, o después de interrumpir el tratamiento.
- **Agujeros en el intestino** (también conocido como “perforación gastrointestinal”): **Poco frecuente** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) – es un agujero en el estómago, esófago, intestino delgado o intestino grueso. Puede ser mortal. Los síntomas incluyen dolor de estómago, malestar (vómitos), fiebre o escalofríos.
- **Conexiones anómalas o canales dentro de su organismo entre los órganos internos y la piel u otros tejidos** (llamadas también “fistulas”): **Frecuente** (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) – estas conexiones anómalas similares a tubos o canales se pueden formar, por ejemplo, entre el intestino y la piel. A veces, dependiendo de donde se produzcan, puede tener un flujo anómalo en ese lugar. Si no está seguro, consulte a su médico.
- **Presión sanguínea alta** (llamada también “hipertensión”): **Muy frecuente** (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) – se puede desarrollar o empeorar. Si la presión sanguínea no está controlada, puede producir accidente cerebrovascular y problemas de corazón y riñón. Su médico debe controlar su presión sanguínea durante el tratamiento.
- **Insuficiencia del corazón** (también denominada insuficiencia cardíaca); **Poco frecuente** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) – Los síntomas podrían incluir falta de aire cuando se acuesta o cuando se esfuerza, cansancio excesivo o inflamación de piernas.
- **Bloqueo de las arterias por un coágulo de sangre** (denominado también “eventos tromboembólicos arteriales”): **Frecuente** (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) – esto puede dar lugar a un accidente cerebrovascular o un infarto. Los síntomas pueden incluir dolor o presión en el pecho, sensación repentina de entumecimiento o debilidad en la cara, brazos o piernas. Otros síntomas incluyen sensación de confusión, problemas de visión, al caminar, de coordinación o equilibrio, o problemas para pronunciar palabras o dificultad para hablar.
- **Bloqueo de las venas por un coágulo de sangre** (también se llaman “eventos tromboembólicos venosos”): **Frecuente** (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) – puede incluir un coágulo en los pulmones o en las piernas. Los síntomas pueden incluir dolor en el pecho, tos, respiración entrecortada, dificultad para respirar o expulsión de sangre al toser. Otros síntomas incluyen inflamación en una o ambas piernas, dolor o sensibilidad en una o ambas piernas, en reposo o al caminar, calor en la piel de la pierna afectada, piel roja o decolorada en la pierna afectada o venas visibles.
- **Proteínas en la orina** (también llamado “proteinuria”): **Muy frecuente** (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) – esto se observa muy frecuentemente en los análisis. Puede incluir inflamación de los pies o de todo el cuerpo y puede estar relacionado con una alteración de los riñones.

- **Recuento bajo de glóbulos blancos** (denominado también “neutropenia”): **Muy frecuente** (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) – puede provocar infecciones graves. Su médico hará análisis de sangre de forma regular para controlar su número de glóbulos blancos a lo largo del tratamiento. También puede recetarle un medicamento llamado “G-CSF” que ayuda a prevenir complicaciones si su número de glóbulos blancos es demasiado bajo. Los síntomas de infección pueden incluir fiebre, escalofríos, tos, ardor al orinar o dolor muscular. Durante el tratamiento con este medicamento debe tomarse la temperatura a menudo.
- **Diarrea y deshidratación: Muy frecuente** (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) para la diarrea y **frecuente** (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) para la deshidratación – la diarrea grave y el malestar (vómitos) pueden causarle la pérdida abundante de líquido (lo que se denomina “deshidratación”) y sales del organismo (electrolitos). Los síntomas pueden incluir mareos, especialmente al ponerse de pie. Puede necesitar tratamiento hospitalario. Su médico le administrará medicamentos para parar o tratar la diarrea y el malestar (vómitos).
- **Reacciones alérgicas: Frecuente** (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) – pueden ocurrir unos pocos minutos después de la perfusión. Los síntomas de reacción alérgica pueden incluir sarpullido o picor, enrojecimiento de la piel, sensación de mareo o desmayo, respiración entrecortada, opresión en el pecho o en la garganta, o hinchazón de la cara. Informe inmediatamente a su médico o enfermero si nota cualquiera de estos síntomas durante o poco después de una perfusión de ZALTRAP.
- **Heridas que cicatrizan lentamente o de forma incompleta: Poco frecuente** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) – esto es cuando una herida tiene problemas para cicatrizar o permanecer cerrada, o si una herida curada se vuelve a abrir. Su médico dejará de administrar este medicamento durante, al menos, 4 semanas antes de una cirugía prevista y hasta que la herida cicatrice completamente.
- **Un efecto adverso que afecte a su sistema nervioso** (denominado “síndrome de encefalopatía posterior reversible” o SEPR): **Poco frecuente** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) – los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, cambios en la visión, sensación de confusión o ataques, con o sin presión sanguínea alta.

Informe inmediatamente a su médico si sufre cualquiera de los anteriores efectos adversos.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- reducción del número de glóbulos blancos (leucopenia)
- reducción del número de ciertas células de la sangre que la ayudan a coagular (trombocitopenia)
- disminución del apetito
- dolor de cabeza
- sangrado de nariz
- cambio de voz, por ej. voz ronca
- dificultad para respirar
- úlceras dolorosas en la boca
- dolor de estómago
- inflamación y entumecimiento de las manos y los pies que ocurre con la quimioterapia (denominado “síndrome de Eritrodiestesia Palmo-Plantar”)
- sensación de cansancio o debilidad
- pérdida de peso
- problemas de riñón, con un aumento de la creatinina (un marcador de la función renal)
- problemas de hígado, con un aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infección del tracto urinario

- inflamación dentro de la nariz y en la parte superior de la garganta
- dolor de boca o de garganta
- moqueo
- hemorroides, sangrado o dolor en el ano
- inflamación en el interior de la boca
- dolor dental
- cambios de color de la piel.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- un aumento de proteínas en la orina, un aumento del colesterol en sangre, e inflamación por exceso de fluido (edema) (llamado también “síndrome nefrótico”)
- coágulos de sangre en vasos sanguíneos muy pequeños (llamado también “microangiopatía trombótica”).

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ZALTRAP

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La información sobre la conservación y el tiempo de uso de ZALTRAP, después de que se haya diluido y esté listo para usar, se describe en la “Información práctica para los profesionales sanitarios sobre la preparación y manipulación de ZALTRAP 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión”, al final de este prospecto.

No use ZALTRAP si observa partículas o coloración anómala del medicamento en el vial o en la bolsa de perfusión.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y medicamentos que ya no utiliza. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZALTRAP

- El principio activo es aflibercept. Un ml de concentrado contiene 25 mg de aflibercept. Un vial con 4 ml de concentrado contiene 100 mg de aflibercept. Un vial con 8 ml de concentrado contiene 200 mg de aflibercept.

- Los demás componentes son: sacarosa, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, polisorbato 20, fosfato de sodio dibásico heptahidrato, fosfato de sodio monobásico monohidrato, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico, y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

ZALTRAP es un concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). El concentrado es una solución transparente, de incolora a color amarillo pálido.

- 4 ml de concentrado en un vial (tipo I) de vidrio borosilicatado transparente de 5 ml, sellado con un tapón de brida con cápsula flip-off y disco de sellado. Cada envase contiene 1 ó 3 viales.
- 8 ml de concentrado en un vial (tipo I) de vidrio borosilicatado transparente de 10 ml, sellado con un tapón de brida con cápsula flip-off y disco de sellado. Cada envase contiene 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la Autorización de Comercialización

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Fabricante

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

Para más información sobre este medicamento, contacte con el representante local del Titular de la Autorización de Comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

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

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: julio 2019

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

INFORMACIÓN PRÁCTICA PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS SOBRE LA PREPARACIÓN Y MANIPULACIÓN DE ZALTRAP 25 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Esta información complementa las secciones 3 y 5 para el usuario.

Es importante que lea todo el contenido de este procedimiento antes de preparar la solución de perfusión.

ZALTRAP es un concentrado estéril, sin conservantes y apirógeno, por lo que la solución para perfusión debe ser preparada por un profesional sanitario utilizando procedimientos seguros de manipulación y técnica aséptica.

Debe actuarse con precaución al manejar ZALTRAP, teniendo en cuenta el uso de los equipos de contención, el equipo de protección personal (p. ej. guantes) y los procedimientos de preparación.

Preparación de la solución para perfusión

- Comprobar visualmente el vial de ZALTRAP antes de usarlo. La solución concentrada debe ser transparente y sin partículas.
- Según la dosis necesaria para el paciente, extraer el volumen necesario de ZALTRAP concentrado del vial. Puede ser necesario más de un vial para preparar la solución para perfusión.
- Diluirlo hasta el volumen de administración requerido con solución de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa para perfusión al 5%. La concentración final de ZALTRAP para perfusión intravenosa debe mantenerse en el intervalo de 0,6 mg/ml a 8 mg/ml de aflibercept.
- Deben utilizarse bolsas de perfusión de PVC con DEHP o bolsas de perfusión de poliolefina.
- La solución diluida debe inspeccionarse para detectar la presencia de partículas y coloración anómala antes de la administración. Si se observa coloración anómala o partículas, debe desecharse la solución reconstituida.
- ZALTRAP es un vial de un solo uso. No reutilizar el vial después de la punción inicial. La solución concentrada que no se utilice debe eliminarse.

Periodo de validez después de la dilución en la bolsa de perfusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas, a 2°C-8°C, y durante 8 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar, normalmente, las 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Forma de administración

ZALTRAP se administra sólo como una perfusión intravenosa, durante 1 hora. Debido a la hiperosmolaridad del concentrado de ZALTRAP (1000 mOsmol/kg), no debe administrarse el concentrado de ZALTRAP sin diluir como bolo intravenoso. ZALTRAP no debe administrarse como inyección intravítrea (ver sección 2 del prospecto).

Cada vial de concentrado para solución para perfusión es de un solo uso (unidosis).

Las soluciones diluidas de ZALTRAP deben administrarse utilizando sets de perfusión que contengan un filtro de poliétersulfona de 0,2 micras.

Los sets de perfusión deben estar fabricados en uno de los siguientes materiales:

- cloruro de polivinilo (PVC) que contenga bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP)
- PVC sin DEHP que contenga trioctil trimelitato (TOTM)
- polipropileno
- polietileno recubierto de PVC
- poliuretano

No deben utilizarse filtros de fluoruro de polivinilideno (PVDF) o nylon.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.