

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZALTRAP 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 25 mg d'aflibercept*.

Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 100 mg d'aflibercept.

Un flacon de 8 ml de solution à diluer contient 200 mg d'aflibercept.

* Aflibercept est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans un système d'expression mammifère de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) K1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

La solution à diluer est une solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ZALTRAP en association avec la chimiothérapie irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique(FOLFIRI) est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.

4.2 Posologie et mode d'administration

ZALTRAP doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.

Posologie

La dose recommandée de ZALTRAP est de 4 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse d'1 heure, suivie du schéma posologique de FOLFIRI. Ceci est considéré comme étant un cycle de traitement.

Le schéma posologique de FOLFIRI à utiliser est irinotécan 180 mg/m² administré par perfusion intraveineuse pendant 90 minutes et acide folinique (composé racémique dl) 400 mg/m², administrée par perfusion intraveineuse pendant 2 heures le jour 1 au même moment, à l'aide d'une tubulure avec branchement en Y, suivis par du 5-fluorouracile (5-FU) 400 mg/m² administré en bolus intraveineux, suivi par du 5-FU 2 400 mg/m² administré par perfusion intraveineuse continue pendant 46 heures.

Le cycle de traitement est répété toutes les 2 semaines.

Le traitement par ZALTRAP devra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable.

Modification de la posologie

ZALTRAP doit être interrompu en cas de (voir rubrique 4.4) :

- Hémorragie grave
- Perforation gastro-intestinale (GI)
- Formation d'une fistule
- Hypertension non contrôlée de manière adéquate par un traitement antihypertenseur ou survenue d'une crise hypertensive ou d'une encéphalopathie hypertensive
- Insuffisance cardiaque et diminution de la fraction d'éjection
- Événements thromboemboliques artériels (ETA)
- Événements thromboemboliques veineux de grade 4 (incluant l'embolie pulmonaire)
- Syndrome néphrotique ou microangiopathie thrombotique (MAT)
- Réactions d'hypersensibilité graves (incluant bronchospasme, dyspnée, angioedème et anaphylaxie) (voir les rubriques 4.3 et 4.4)
- Plaie dont la cicatrisation est compromise et nécessitant une intervention médicale
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (également connu sous le nom de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLEPR))

ZALTRAP doit être suspendu temporairement pendant au moins 4 semaines avant toute intervention chirurgicale prévue (voir rubrique 4.4).

Report du traitement par ZALTRAP/FOLFIRI ou modification de la dose	
Neutropénie ou thrombocytopénie (voir rubriques 4.4 et 4.8)	L'administration de ZALTRAP/FOLFIRI doit être retardée jusqu'à obtention d'une numération des neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ou une numération plaquettaire $\geq 75 \times 10^9/l$.
Neutropénie fébrile ou septicémie neutropénique	La dose d'irinotécan doit être réduite de 15 à 20 % dans les cycles suivants. En cas de récurrence, les doses de 5-FU en bolus et perfusion doivent être également réduites de 20 % dans les cycles suivants. En cas de récurrence après les diminutions des doses d'irinotécan et de 5-FU, on peut envisager de réduire la dose de ZALTRAP à 2 mg/kg. L'utilisation du facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) peut être envisagée.
Réactions d'hypersensibilité légères à modérées à ZALTRAP (incluant bouffées vasomotrices, rash, urticaire et prurit) (voir rubrique 4.4)	La perfusion doit être suspendue temporairement jusqu'à la résolution de la réaction. Un traitement avec des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques peut être utilisé si cliniquement indiqué. Un traitement préalable par corticostéroïdes et/ou antihistaminiques peut être envisagé pour les cycles suivants.
Réactions d'hypersensibilité graves (incluant bronchospasme, dyspnée, angioedème et anaphylaxie) (voir rubriques 4.3 et 4.4)	ZALTRAP/FOLFIRI devrait être interrompu, et un traitement médical approprié devrait être administré.
Report du traitement par ZALTRAP et modification de la dose	
Hypertension (voir rubrique 4.4)	Le traitement par ZALTRAP devrait être suspendu temporairement jusqu'à ce que l'hypertension soit contrôlée. En cas d'hypertension récidivante médicalement significative ou sévère, malgré un traitement adapté, ZALTRAP devra être suspendu jusqu'à ce que l'hypertension soit contrôlée, et la dose devra être réduite à 2 mg/kg pour les

	cycles suivants.
Protéinurie (voir rubrique 4.4)	Le traitement par ZALTRAP doit être suspendu en cas de protéinurie ≥ 2 grammes par 24 heures et repris lorsque la protéinurie revient à < 2 grammes par 24 heures En cas de récurrence, le traitement devra être suspendu jusqu'à ce que la protéinurie soit < 2 grammes par 24 heures, et la dose est alors réduite à 2 mg/kg.
Modification de la posologie de FOLFIRI dans le cadre d'une utilisation en association avec ZALTRAP	
Stomatite grave et syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	La dose de 5-FU administrée en bolus doit être réduite et la dose de perfusion doit être réduite de 20 %.
Diarrhée grave	La dose d'irinotécan devra être réduite de 15 à 20 %. En cas de récurrence de la diarrhée grave dans les cycles suivants, les doses de 5-FU en bolus et par perfusion devront être également réduites de 20 %. Si la diarrhée grave persiste avec les deux diminutions de doses, le traitement par FOLFIRI devra être interrompu. Un traitement par médicaments anti-diarrhéiques et la réhydratation peuvent être utilisés si nécessaire.

Pour les toxicités supplémentaires liées à l'irinotécan, au 5-FU ou à l'acide folinique, se reporter aux résumés des caractéristiques des produits respectifs en vigueur.

Populations particulières

Patients âgés

Dans l'étude pivot sur le CCRM, 28,2 % des patients étaient dans la tranche d'âge de ≥ 65 à < 75 ans, et 5,4 % des patients étaient âgés ≥ 75 ans. Aucun ajustement de la posologie de ZALTRAP n'est requis chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle avec ZALTRAP n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Les données cliniques suggèrent qu'aucun changement dans la posologie d'aflibercept n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe aucune donnée portant sur l'administration d'aflibercept chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle avec ZALTRAP n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Les données cliniques suggèrent qu'aucun changement dans la posologie initiale d'aflibercept n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Il existe des données très limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ; par conséquent, ces patients doivent être traités avec prudence.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée du ZALTRAP dans la population pédiatrique dans l'indication du cancer colorectal métastatique.

Mode d'administration

ZALTRAP doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse pendant 1 heure. En raison de l'hyperosmolalité (1 000 mOsmol/kg) de la solution à diluer de ZALTRAP, le soluté ZALTRAP non dilué ne doit pas être administré par injection intraveineuse rapide ou bolus. ZALTRAP ne doit pas être administré par injection intravitréenne (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Chaque flacon de solution à diluer pour perfusion est seulement à usage unique (dose unique).

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, et pour les sets de perfusion nécessaires à l'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à aflibercept ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation ophtalmique/intravitréenne en raison des propriétés hyperosmotiques de ZALTRAP (voir rubrique 4.4).

Pour les contre-indications liées aux composants de FOLFIRI (irinotécan, 5-FU et acide folinique), se reporter aux résumés des caractéristiques des produits respectifs en vigueur.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hémorragie

Un risque accru d'hémorragie, notamment des événements hémorragiques graves et parfois fatals, a été rapporté chez des patients traités avec aflibercept (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés de manière à déceler les signes et symptômes de saignement GI et autre saignement grave. Aflibercept ne devra pas être administré aux patients présentant une grave hémorragie (voir rubrique 4.2).

Une thrombocytopenie a été rapportée chez des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI. La surveillance de la numération formule sanguine (NFS) et de la numération plaquettaire est recommandée au départ, avant le début de chaque cycle d'aflibercept, et si nécessaire sur le plan clinique. L'administration de ZALTRAP/FOLFIRI devra être retardée jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit $\geq 75 \times 10^9/l$ (voir rubrique 4.2).

Perforation gastro-intestinale

La perforation GI, y compris la perforation GI fatale, a été rapportée chez des patients traités avec aflibercept (voir rubrique 4.8).

Les patients devront être surveillés de manière à déceler les signes et symptômes de perforation GI. Le traitement par aflibercept doit être interrompu chez les patients présentant une perforation GI (voir rubrique 4.2).

Formation de fistule

La formation de fistule avec atteinte de sites GI et non GI s'est produite chez des patients traités avec aflibercept (voir rubrique 4.8).

Le traitement par aflibercept devra être interrompu chez les patients qui développent une fistule (voir rubrique 4.2).

Hypertension

Un risque accru d'hypertension de grade 3 à 4 (incluant l'hypertension et un cas d'hypertension essentielle) a été observé chez les patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI (voir rubrique 4.8).

L'hypertension préexistante doit être contrôlée de manière adéquate avant le début du traitement par aflibercept. Si l'hypertension ne peut pas être contrôlée de manière adéquate, le traitement avec aflibercept ne devra pas être initié. Il est recommandé de surveiller la tension artérielle toutes les deux semaines, notamment avant chaque administration ou lorsque cliniquement indiqué au cours du traitement par aflibercept. En cas d'hypertension au cours du traitement par aflibercept, la tension artérielle devra être contrôlée avec un traitement antihypertenseur approprié et devra être surveillée régulièrement. En cas d'hypertension récidivante médicalement significative ou sévère, malgré un traitement adapté, aflibercept devra être suspendu jusqu'à ce que l'hypertension soit contrôlée, et la dose devra être réduite à 2 mg/kg pour les cycles suivants. Aflibercept devra être arrêté de manière permanente si l'hypertension ne peut pas être contrôlée de manière adéquate par un traitement antihypertenseur approprié ou par une dose réduite d'aflibercept ou si une crise hypertensive ou une encéphalopathie hypertensive se produisent (voir rubrique 4.2).

L'hypertension peut exacerber une maladie cardiovasculaire sous-jacente. La prudence est de rigueur lors du traitement avec ZALTRAP chez des patients ayant des antécédents cliniques de maladie cardiovasculaire significative, telle qu'une pathologie coronarienne ou une insuffisance cardiaque congestive. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la NYHA ne devront pas être traités avec ZALTRAP.

Insuffisance cardiaque et diminution de la fraction d'éjection

Des cas d'insuffisance cardiaque et de diminution de la fraction d'éjection ont été rapportés chez les patients traités par ZALTRAP.

Des évaluations de la fonction ventriculaire gauche doivent être envisagées avant le traitement et de manière périodique pendant le traitement par ZALTRAP. Une surveillance est recommandée de manière à déceler les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque et de diminution de la fraction d'éjection. Le traitement par ZALTRAP doit être interrompu chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une diminution de la fraction d'éjection.

Événements thrombotiques et emboliques

Événements thromboemboliques artériels (ETA)

Des ETA (dont accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, angor, thrombus intracardiaque, infarctus du myocarde, embolie artérielle et colite ischémique) ont été observés chez des patients traités avec aflibercept (voir rubrique 4.8).

Le traitement par aflibercept devra être interrompu chez les patients présentant un ETA (voir rubrique 4.2).

Événements thromboemboliques veineux (ETV)

Des ETV, notamment thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (peu fréquemment d'issue fatale) ont été rapportés chez des patients traités avec aflibercept (voir rubrique 4.8).

ZALTRAP devra être interrompu chez les patients présentant des événements thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital (grade 4) (incluant l'embolie pulmonaire) (voir rubrique 4.2). Les patients souffrant de TVP de grade 3 doivent être traités avec un anticoagulant selon la situation clinique, et le traitement par aflibercept devra être poursuivi. En cas de récurrence malgré un traitement anticoagulant approprié, le traitement par aflibercept devra être interrompu. Les patients souffrant d'événements thromboemboliques de grade ≤ 3 doivent être étroitement surveillés.

Protéinurie

Des cas de protéinurie grave, de syndrome néphrotique et de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été observés chez des patients traités avec aflibercept (voir rubrique 4.8).

Avant chaque administration d'aflibercept, la protéinurie doit être recherchée à l'aide de bandelettes urinaires réactives et/ou du rapport des protéines urinaires sur la créatinine urinaire de manière à déceler l'apparition ou l'aggravation d'une protéinurie. Les patients chez lesquels la bandelette réactive indique une protéinurie $\geq 2+$, le rapport des protéines urinaires sur la créatinine urinaire est

> 1 ou le rapport protéine/créatinine est > 100 mg/mmol, devront faire l'objet d'un recueil des urines sur 24 heures.

L'administration d'aflibercept doit être interrompue lorsque la protéinurie est ≥ 2 grammes/24 heures et reprise lorsque la protéinurie est < 2 grammes/24 heures. En cas de récurrence, l'administration devra être interrompue jusqu'à ce que la protéinurie soit < 2 grammes par 24 heures, et devra alors être reprise à la posologie réduite de 2 mg/kg. Le traitement par aflibercept devra être arrêté chez les patients développant un syndrome néphrotique ou une microangiopathie thrombotique (voir rubrique 4.2).

Neutropénie et complications liées à une neutropénie

Une incidence plus élevée de complications liées à une neutropénie (neutropénie fébrile et infection neutropénique) a été observée chez des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de surveiller la numération formule sanguine (NFS) avec différentiel à l'instauration du traitement et avant le début de chaque cycle d'aflibercept. L'administration de ZALTRAP/FOLFIRI devra être retardée jusqu'à ce que la numération de neutrophiles soit $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (voir rubrique 4.2). L'usage thérapeutique de G-CSF à la première apparition d'une neutropénie de grade ≥ 3 et en prophylaxie secondaire peut être envisagé chez les patients qui pourraient présenter un risque accru de complications neutropéniques.

Diarrhée et déshydratation

Une incidence plus élevée de diarrhée grave a été observée chez les patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI (voir rubrique 4.8).

La posologie de FOLFIRI devra être modifiée (voir rubrique 4.2), et un traitement anti-diarrhéique devra être instauré, de même qu'une réhydratation si nécessaire.

Réactions d'hypersensibilité

Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées chez des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI (voir rubrique 4.8).

En cas de réaction d'hypersensibilité grave (incluant bronchospasme, dyspnée, œdème et anaphylaxie), l'aflibercept devra être interrompu, et des mesures médicales appropriées (symptomatiques) devront être instaurées (voir rubrique 4.2).

En cas de réaction d'hypersensibilité légère à modérée à ZALTRAP (incluant bouffées vasomotrices, rash, urticaire et prurit), aflibercept devra être temporairement interrompu jusqu'à la résolution de l'effet secondaire. Un traitement par des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques peut être instauré si indiqué au plan clinique. Un traitement préalable par corticostéroïdes et/ou antihistaminiques peut être envisagé pour les cycles suivants (voir rubrique 4.2). La prudence est de rigueur lorsque le traitement sera à nouveau administré à des patients ayant antérieurement présenté des réactions d'hypersensibilité, car des réactions d'hypersensibilité récurrentes ont été observées chez certains patients malgré la prophylaxie, incluant des corticostéroïdes.

Mauvaise cicatrisation des plaies

Aflibercept a altéré la cicatrisation des plaies dans des modèles animaux (voir rubrique 5.3).

La possibilité d'une altération de la cicatrisation des plaies (déhiscence de la plaie, fuite anastomotique) a été rapportée avec aflibercept (voir rubrique 4.8).

Aflibercept devra être interrompu pendant au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée.

Il est recommandé de ne pas instaurer aflibercept avant au moins 4 semaines après une intervention chirurgicale majeure et pas avant que la plaie chirurgicale n'ait complètement cicatrisé. Pour une

intervention chirurgicale mineure, telle que la pose d'une voie d'abord veineuse centrale, une biopsie, une extraction dentaire, aflibercept devra être débuté/repris dès que la plaie chirurgicale sera complètement cicatrisée. En cas de mauvaise cicatrisation des plaies nécessitant une intervention médicale, Aflibercept devra être interrompu (voir rubrique 4.2).

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients atteints de cancer et traités par ZALTRAP, dont plusieurs avaient reçu un traitement concomitant à base de bisphosphonates intraveineux, pour lesquels l'ostéonécrose de la mâchoire est un risque identifié.

Ce risque doit être pris en considération lorsque ZALTRAP et les bisphosphonates intraveineux sont administrés de façon concomitante ou séquentielle.

Les interventions dentaires invasives constituent également un facteur de risque identifié à l'ostéonécrose de la mâchoire. Un examen bucco-dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être recommandés avant d'instaurer un traitement par ZALTRAP. Chez les patients traités par ZALTRAP et qui ont précédemment reçu ou qui reçoivent des bisphosphonates intraveineux, les interventions dentaires invasives doivent si possible être évitées (voir rubrique 4.8).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Aucun SEPR n'a été rapporté dans l'étude pivot de phase III sur des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Dans d'autres études, des cas de SEPR ont été rapportés chez des patients traités avec aflibercept en monothérapie et en association avec d'autres chimiothérapies (voir rubrique 4.8).

Les signes d'appel du SEPR peuvent être une altération de l'état mental, des crises d'épilepsie, des nausées, des vomissements, des maux de tête ou des troubles visuels. Le diagnostic de SEPR est confirmé par IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale.

Aflibercept devra être arrêté chez les patients qui développent un SEPR (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Les patients âgés de 65 ans et plus ont un risque accru de diarrhée, d'étourdissements, d'asthénie, de perte de poids et de déshydratation. Une surveillance étroite est recommandée de manière à déceler et traiter rapidement les signes et symptômes de diarrhée et de déshydratation et pour réduire au minimum le risque potentiel (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Il existe des données très limitées pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave traités avec aflibercept. Aucun ajustement de la posologie n'est requis pour aflibercept (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Statut de performance et comorbidités

Les patients qui présentent un indice de performance ECOG ≥ 2 ou qui ont des comorbidités significatives peuvent avoir un risque accru de mauvais résultats cliniques et doivent être étroitement surveillés de manière à déceler une détérioration clinique précoce.

Utilisation intravitréenne hors AMM

ZALTRAP est une solution hyperosmotique, qui n'est pas formulée pour être compatible avec l'environnement intraoculaire. ZALTRAP ne doit pas être administré par injection intravitréenne (voir rubriques 4.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les données de pharmacocinétique de population et les comparaisons entre les études n'ont pas révélé d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique entre aflibercept et FOLFIRI.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception pour les hommes et les femmes

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant le traitement par ZALTRAP, et elles devront être informées du danger potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer et les hommes fertiles devront utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière dose du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'aflibercept chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'angiogenèse étant cruciale pour le développement fœtal, l'inhibition de l'angiogenèse suite à l'administration de ZALTRAP peut entraîner des effets indésirables sur la grossesse. ZALTRAP ne devra être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel. En cas de grossesse pendant le traitement par ZALTRAP, la patiente devra être informée du danger potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'impact de ZALTRAP sur la production de lait, sa présence dans le lait maternel ou ses effets sur l'enfant allaité.

On ne sait pas si aflibercept est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. La décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par ZALTRAP en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

La fertilité masculine et féminine est susceptible d'être compromise durant le traitement avec aflibercept d'après les résultats des études menées sur des singes (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ZALTRAP n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients ressentent des symptômes qui affectent leur vision ou leur concentration, ou leur capacité à réagir, il faut leur conseiller de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La tolérance de ZALTRAP en association avec FOLFIRI a été évaluée chez 1 216 patients ayant reçu un traitement préalable pour un cancer colorectal métastatique, parmi lesquels 611 étaient traités avec ZALTRAP 4 mg/kg/FOLFIRI toutes les deux semaines (un cycle) et 605 étaient traités avec l'association placebo/FOLFIRI dans une étude de phase III. Les patients ont reçu un nombre médian de 9 cycles de ZALTRAP/FOLFIRI.

Les effets indésirables (tous grades, incidence $\geq 20\%$) le plus fréquemment rapportés à une incidence supérieure d'au moins 2 % avec l'association ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à l'association placebo/FOLFIRI étaient, par ordre de fréquence décroissante : leucopénie, diarrhée, neutropénie, protéinurie, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), stomatite, fatigue, thrombocytopénie, augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), hypertension, perte de poids, diminution de l'appétit, épistaxis, douleur abdominale, dysphonie, augmentation du taux de créatinine sérique, et maux de tête (voir Tableau 1).

Les effets indésirables de grade 3 à 4 les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 5\%$) à une incidence supérieure d'au moins 2 % pour ZALTRAP/FOLFIRI comparativement au

placebo/FOLFIRI étaient, par ordre de fréquence décroissante : neutropénie, diarrhée, hypertension, leucopénie, stomatite, fatigue, protéinurie et asthénie (voir Tableau 1).

Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt permanent du traitement chez $\geq 1\%$ des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI étaient des troubles vasculaires (3,8 %), incluant hypertension (2,3 %), infections (3,4 %), asthénie/fatigue (1,6 %, 2,1 %), diarrhée (2,3 %), déshydratation (1 %), stomatite (1,1 %), neutropénie (1,1 %), protéinurie (1,5 %) et embolie pulmonaire (1,1 %).

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables et les anomalies biologiques rapportés chez les patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement aux patients traités avec placebo/FOLFIRI sont indiqués dans le Tableau 1 selon les conventions du MedDRA par classe de systèmes d'organes et catégories de fréquence. Les effets indésirables du Tableau 1 sont définis comme étant tout événement indésirable clinique ou anomalie biologique ayant une incidence $\geq 2\%$ (tous grades), dans le groupe de traitement par aflibercept en comparaison au groupe de traitement placebo dans l'étude CCRM, incluant ceux qui n'ont pas atteint ce seuil mais qui étaient consistants avec des effets de classe anti-VEGF et qui étaient observés dans toutes les études avec aflibercept. L'intensité des effets indésirables se base sur le grade défini dans la version 3.0 du NCI CTC (grade $\geq 3 = G \geq 3$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont basées sur tous les grades et définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 - Effets indésirables rapportés chez les patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI dans l'étude sur le cancer colorectal métastatique (CCRM)

Classe de systèmes d'organes Catégorie de fréquence	Effet indésirable	
	Tous grades	Grades ≥ 3
Infections et infestations		
Très fréquent	Infection (1)	Infection (1)
Fréquent	Infection neutropénique/septicémie (1) Infection des voies urinaires Rhinopharyngite	Infection neutropénique/septicémie (1)
Peu fréquent		Infection du tractus urinaire
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Leucopénie (2) Neutropénie (1),(2) Thrombocytopénie (2)	Leucopénie (2) Neutropénie (2)
Fréquent	Neutropénie fébrile	Neutropénie fébrile Thrombocytopénie (2)
Affections du système immunitaire		
Fréquent	Hypersensibilité (1)	
Peu fréquent		Hypersensibilité (1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	Diminution de l'appétit Perte de poids	

Classe de systèmes d'organes Catégorie de fréquence	Effet indésirable	
	Tous grades	Grades ≥ 3
Fréquent	Déshydratation (1)	Déshydratation (1) Diminution de l'appétit Perte de poids
Affections cardiaques		
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque	
Rare	Diminution de la fraction d'éjection	
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Maux de tête	
Fréquent		Maux de tête
Peu fréquent	SEPR (1), (4)	SEPR (1), (4)
Affections vasculaires		
Très fréquent	Hypertension (1) Hémorragie (1)	Hypertension
Fréquent	Événements thromboemboliques artériels (1) Événements thromboemboliques veineux (1)	Événements thromboemboliques artériels (1) Événements thromboemboliques veineux (1) Hémorragie (1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	Dyspnée Épistaxis Dysphonie	
Fréquent	Douleur oropharyngée Rhinorrhée	
Peu fréquent		Dyspnée Épistaxis Dysphonie Douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Diarrhée (1) Stomatite Douleur abdominale Douleur abdominale haute	Diarrhée (1) Stomatite
Fréquent	Hémorragie rectale Fistule (1) Stomatite aphteuse Hémorroïdes Proctalgie Douleur dentaire	Douleur abdominale Douleur abdominale haute

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	
	Tous grades	Grades ≥ 3
Catégorie de fréquence		
Peu fréquent	Perforation GI (1)	Perforation GI (1) Hémorragie rectale Fistule (1) Stomatite aphteuse Proctalgie
Affections hépato-biliaires		
Très fréquent	Augmentation des ASAT (2) Augmentation des ALAT (2)	
Fréquent		Augmentation des ASAT (2) Augmentation des ALAT (2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	
Fréquent	Hyperpigmentation cutanée	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire
Peu fréquent	Retard à la cicatrisation de plaies (1)	Retard à la cicatrisation de plaies (1)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Peu fréquent	Ostéonécrose de la mâchoire	
Affections du rein et des voies urinaires		
Très fréquent	Protéinurie (1), (3) Augmentation du taux de créatinine sérique	
Fréquent		Protéinurie (1),(3)
Peu fréquent	Syndrome néphrotique (1) Microangiopathie thrombotique (1)	Syndrome néphrotique (1) Microangiopathie thrombotique (1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Fatigue	Fatigue
<p>Remarque : les effets indésirables sont rapportés en utilisant la version MedDRA 13.1 de MedDRA, et le grade est attribué à l'aide de la version 3.0 du NCI CTC</p> <p>(1) Voir « Description des effets indésirables sélectionnés » dans cette rubrique</p> <p>(2) Selon les valeurs de laboratoire (pourcentages effectués sur les patients pour lesquels des évaluations de laboratoire sont disponibles)</p> <p>(3) Compilation des données cliniques et de laboratoire</p> <p>(4) Non rapportés dans l'étude dans le CCRM ; toutefois, un SEPR a été rapporté chez des patients traités par aflibercept en monothérapie ou en association avec des chimiothérapies autres que FOLFIRI dans d'autres études.</p>		

Dans l'étude pivot dans le CCRM, anémie, nausée, vomissements, constipation, alopecie, augmentation du taux de phosphatases alcalines et hyperbilirubinémie ont été observés chez ≥ 20 % des patients. Ces événements étaient comparables entre les groupes, et la différence entre les groupes ne dépassait pas une incidence ≥ 2 % pour ZALTRAP/FOLFIRI.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hémorragie

Les patients traités avec ZALTRAP ont un risque accru d'hémorragie, incluant des événements hémorragiques graves et parfois fatals. Dans l'étude pivot sur des patients atteints d'un CCRM, des épisodes de saignement/hémorragie (tous grades confondus) ont été rapportés chez 37,8 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à 19,0 % des patients traités par placebo/FOLFIRI. La forme de saignement la plus fréquemment rapportée était l'épistaxis mineur (grade 1 à 2) survenant chez 27,7 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI. Les hémorragies de grade 3 à 4, comprenant hémorragie GI, hématurie et hémorragie post-interventionnelle, ont été rapportées chez 2,9 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI en comparaison à 1,7 % des patients ayant reçu placebo/FOLFIRI. Dans d'autres études, des hémorragies intracrâniennes et des hémorragies pulmonaires/hémoptysies, dont des événements d'issue fatale, se sont produites chez des patients recevant ZALTRAP (voir rubrique 4.4).

Perforation gastro-intestinale

Des cas de perforation GI, dont des cas de perforation GI fatale, ont été rapportés chez les patients traités avec ZALTRAP. Dans l'étude pivot sur des patients atteints d'un CCRM, une perforation GI (tous grades confondus) a été rapportée chez 3 des 611 patients (0,5 %) traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à 3 des 605 patients (0,5 %) traités avec placebo/FOLFIRI. Des perforations GI de grade 3 à 4 se sont produites chez les 3 patients (0,5 %) traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 2 patients (0,3 %) traités avec placebo/FOLFIRI. Pour les trois études cliniques de phase III contrôlées versus placebo (population avec un cancer colorectal, pancréatique et pulmonaire), l'incidence de perforation GI (tous grades confondus) était de 0,8 % pour les patients traités avec ZALTRAP et de 0,3 % pour les patients traités avec placebo. Des perforations GI de grade 3 à 4 se sont produites chez 0,8 % des patients traités avec ZALTRAP et chez 0,2 % des patients traités avec du placebo (voir rubrique 4.4).

Formation de fistule

La formation de fistule avec atteinte de sites GI et non GI s'est produite chez des patients traités avec ZALTRAP. Dans l'étude pivot sur des patients atteints d'un CCRM, des cas de fistule (site anal, entéro-vésical, entéro-cutané, colo-vaginal, intestinal) ont été rapportés chez 9 des 611 patients (1,5 %) traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à 3 des 605 patients (0,5 %) traités par placebo/FOLFIRI. Des événements de formation de fistule GI de grade 3 se sont produits chez 2 patients traités avec ZALTRAP (0,3 %) et chez 1 patient traité avec du placebo (0,2 %). Dans les trois études cliniques de Phase III contrôlées versus placebo (population atteinte d'un cancer colorectal, du pancréas, et du poumon), l'incidence des fistules (tous grades) était de 1,1% chez les patients traités par ZALTRAP et 0,2% chez des patients traités par placebo. Les fistules de Grade 3-4 sont survenues chez 0,2% des patients traités par ZALTRAP et 0,1% des patients traités par placebo (voir rubrique 4.4).

Hypertension

Dans l'étude pivot sur des patients atteints d'un CCRM, des cas d'hypertension (tous grades confondus) ont été rapportés chez 41,2 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 10,7 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Un risque accru d'hypertension de grade 3 ou 4 (incluant de l'hypertension et un cas d'hypertension essentielle) a été observé chez les patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI. Une hypertension artérielle de grade 3 (nécessitant un ajustement du traitement antihypertenseur existant ou un traitement avec plus d'un médicament) a été rapportée chez 1,5 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI et chez 19,1 % des patients traités avec ZALTRAP/FOLFIRI. Une hypertension artérielle de grade 4 (crise hypertensive) a été rapportée chez 1 patient (0,2 %) traité avec ZALTRAP/FOLFIRI. Parmi les patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI ayant développé une hypertension de grade 3 à 4, l'hypertension a commencé durant les deux premiers cycles de traitement chez 54 % d'entre eux (voir rubrique 4.4).

Événements thrombotiques et emboliques

Événements thromboemboliques artériels

Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, des ETA (incluant accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, angor, thrombus intracardiaque, infarctus du myocarde, embolie artérielle et colite ischémique) ont été rapportés chez 2,6 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 1,5 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Des événements de grade 3 à 4 se sont produits chez 11 patients (1,8 %) traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 3 patients (0,5 %) traités avec placebo/FOLFIRI. Dans les trois études cliniques de Phase III contrôlées versus placebo (population atteinte d'un cancer colorectal, du pancréas, et du poumon), l'incidence des ETA (tous grades) était de 2,3% chez les patients traités par ZALTRAP et 1,7% chez des patients traités par placebo. Des ETA de Grade 3-4 sont survenus chez 1,7% des patients traités par ZALTRAP et 1,0% des patients traités par placebo (voir rubrique 4.4).

Événements thromboemboliques veineux (ETV)

Les ETV incluent thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, des ETV de tous grades ont été rapportés chez 9,3 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 7,3 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Des événements de grade 3 à 4 se sont produits chez 7,9 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 6,3 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Une embolie pulmonaire est survenue chez 4,6 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 3,5 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Dans les trois études cliniques de phase III contrôlées versus placebo (populations avec un cancer colorectal, pancréatique et pulmonaire), l'incidence des ETV (tous grades confondus) était de 7,1 % pour les patients traités avec ZALTRAP et de 7,1 % pour les patients traités avec placebo.

Protéinurie

Dans l'étude pivot sur des patients atteints d'un CCRM, une protéinurie (compilée d'après les données cliniques et les données de laboratoire) a été rapportée chez 62,2 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à 40,7 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Une protéinurie de grade 3 à 4 s'est produite chez 7,9 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à 1,2 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Un syndrome néphrotique s'est produit chez 2 patients (0,5 %) traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à aucun des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Un patient traité par ZALTRAP/FOLFIRI a présenté une protéinurie et une hypertension, diagnostiquées comme une microangiopathie thrombotique (MAT). Dans les trois études cliniques de Phase III contrôlées versus placebo (population atteinte d'un cancer colorectal, du pancréas, et du poumon), l'incidence du syndrome néphrotique était de 0,5% chez les patients traités par ZALTRAP et 0,1% chez des patients traités par placebo (voir rubrique 4.4).

Neutropénie et complications neutropéniques

Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, une neutropénie (tous grades confondus) a été rapportée chez 67,8 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 56,3 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Une neutropénie de grade 3 à 4 a été observée chez 36,7 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à 29,5 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. La complication neutropénique de grade 3 à 4 la plus fréquente était la survenue d'une neutropénie fébrile chez 4,3 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à 1,7 % des patients traités par placebo/FOLFIRI. Des infections neutropéniques/une septicémie de grade 3 à 4 se sont produites chez 1,5 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 1,2 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI (voir rubrique 4.4).

Infections

Des infections se sont produites à une fréquence plus élevée chez les patients ayant reçu ZALTRAP/FOLFIRI (46,2 %, tous grades confondus ; 12,3 % de grades 3 à 4) que chez les patients ayant reçu placebo/FOLFIRI (32,7 %, tous grades confondus ; 6,9 % de grades 3 à 4), incluant infection des voies urinaires, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, infection au niveau du site du cathéter et infection dentaire.

Diarrhée et déshydratation

Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, une diarrhée (tous grades confondus) a été observée chez 69,2 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 56,5 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Une déshydratation (tous grades confondus) a été observée chez 9,0 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 3,0 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Une diarrhée de grade 3 à 4 a été rapportée chez 19,3 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à 7,8 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Une déshydratation de grade 3 à 4 a été rapportée chez 4,3 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à 1,3 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI (voir rubrique 4.4).

Réactions d'hypersensibilité

Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées chez 0,3 % des patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 0,5 % des patients traités avec placebo/FOLFIRI (voir rubrique 4.4).

Mauvaise cicatrisation des plaies

Le traitement avec ZALTRAP est associé à un risque d'altération de la cicatrisation des plaies (déhiscence de la plaie, fuite anastomotique). Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, une altération de la cicatrisation des plaies a été rapportée chez 3 patients (0,5 %) traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez 5 patients (0,8 %) traités avec placebo/FOLFIRI. Une altération de la cicatrisation des plaies de grade 3 a été rapportée chez 2 patients (0,3 %) traités par ZALTRAP/FOLFIRI et chez aucun des patients traités avec placebo/FOLFIRI. Dans les trois études cliniques de Phase III contrôlées versus placebo (population atteinte d'un cancer colorectal, du pancréas, et du poumon), l'incidence des mauvaises cicatrisations des plaies (tous grades) était de 0,5% chez les patients traités par ZALTRAP et 0,4% chez des patients traités par placebo. Des mauvaises cicatrisations des plaies de Grade 3-4 sont survenues chez 0,2% des patients traités par ZALTRAP et chez aucun patient traité par placebo (voir rubrique 4.4).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Aucun SEPR n'a été rapporté dans l'étude pivot de phase III chez des patients atteints d'un CCRM. Dans d'autres études, des cas de SEPR ont été rapportés chez des patients traités avec ZALTRAP en monothérapie (0,5 %) et en association avec d'autres chimiothérapies (voir rubrique 4.4).

D'autres effets indésirables et anomalies biologiques ont été rapportés avec une différence ≥ 5 % (tous grades confondus) chez les patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement à placebo/FOLFIRI

Les effets indésirables et anomalies biologiques suivants ont été rapportés avec une différence ≥ 5 % (tous grades confondus) chez les patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI comparativement au placebo/FOLFIRI (par ordre de fréquence décroissante) : leucopénie (78,3 % contre 72,4 % tous grades confondus ; 15,6 % contre 12,2 % de grades 3 à 4), augmentation des ASAT (57,5 % contre 50,2 % tous grades confondus ; 3,1 % contre 1,7 % de grades 3 à 4), stomatite (50,1 % contre 32,9 % tous grades confondus ; 12,8 % contre 4,6 % de grades 3 à 4), fatigue (47,8 % contre 39,0 % tous grades confondus ; 12,6 % contre 7,8 % de grades 3 à 4), thrombocytopénie (47,4 % contre 33,8 % tous grades confondus ; 3,3 % contre 1,7 % de grades 3 à 4), augmentation des ALAT (47,3 % contre 37,1 % tous grades confondus ; 2,7 % contre 2,2 % de grades 3 à 4), diminution de l'appétit (31,9 % contre 23,8 % tous grades confondus ; 3,4 % contre 1,8 % de grades 3 à 4), perte de poids (31,9 % contre 14,4 % tous grades confondus ; 2,6 % contre 0,8 % de grades 3 à 4), dysphonie (25,4 % contre 3,3 % tous grades confondus ; 0,5 % contre 0 de grades 3 à 4), maux de tête (22,3 % contre 8,8 % tous grades confondus ; 1,6 % contre 0,3 % grades 3 à 4), asthénie (18,3 % contre 13,2 % tous grades confondus ; 5,1 % contre 3,0 % de grades 3 à 4), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (11,0 % contre 4,3 % tous grades confondus ; 2,8 % contre 0,5 % de grades 3 à 4), et hyperpigmentation cutanée (8,2 % contre 2,8 % tous grades confondus ; 0 contre 0 de grades 3 à 4).

Population pédiatrique

La sécurité chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

Autres populations particulières

Patients âgés

Parmi les 611 patients traités par ZALTRAP/FOLFIRI dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, 172 (28,2 %) dans la tranche d'âge de ≥ 65 ans et < 75 ans, et 33 (5,4 %) étaient âgés ≥ 75 ans. Les patients âgés (âgés ≥ 65 ans) peuvent être plus susceptibles de présenter des effets indésirables. L'incidence de diarrhée, étourdissements, asthénie, diminution du poids et déshydratation a augmenté de ≥ 5 % chez les patients âgés comparativement aux patients plus jeunes. Les patients âgés doivent être étroitement surveillés de manière à déceler l'apparition de diarrhée et d'une déshydratation potentielle (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Dans les trois études cliniques de phase III contrôlées versus placebo, les effets indésirables observés chez les patients recevant ZALTRAP et présentant initialement une insuffisance rénale légère (N = 352), étaient comparables à ceux observés chez les patients sans insuffisance rénale (N = 642). Un nombre limité de patients souffrant d'insuffisance rénale modérée/grave à l'inclusion (N = 49) a été traité par ZALTRAP. Chez ces patients, les événements non rénaux ont été généralement comparables entre les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients sans insuffisance rénale, à l'exception d'une incidence plus élevée de plus de 10 % de déshydratation (tous grades confondus) (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité avec ZALTRAP.

Dans l'ensemble, pour toutes les études cliniques en oncologie, une incidence similaire de réponses de faible titre d'anticorps anti-médicament (ADA) (après le début) dans le dosage des ADA a été observée chez les patients traités avec placebo et chez les patients traités avec ZALTRAP (respectivement 3,3 % et 3,8 %). Aucune réponse de titre élevé d'anticorps contre l'aflibercept n'a été détectée chez aucun patient. Dix-sept (17) patients traités avec ZALTRAP (1,6 %) et deux (2) patients traités avec placebo (0,2 %) ont également présenté des dosages des anticorps neutralisants positifs. Dans l'étude pivot chez des patients atteints d'un CCRM, des réponses positives au dosage des ADA ont été observées à des taux plus élevés chez les patients traités avec placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4 %)] que chez ceux traités par ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5 %)]. Les résultats positifs au dosage des anticorps neutralisants dans l'étude pivot sur le CCRM étaient également plus élevés chez les patients traités avec placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38 %)] que chez ceux traités par ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19 %)]. Il n'y a pas eu d'impact observé sur le profil pharmacocinétique d'aflibercept chez les patients qui présentaient des résultats positifs aux dosages d'immunogénicité.

Compte-tenu des résultats similaires des dosages des ADA chez les patients traités avec placebo et chez ceux traités avec ZALTRAP, l'incidence réelle de l'immunogénicité avec ZALTRAP selon ces dosages est probablement surestimée.

Les données d'immunogénicité sont hautement dépendantes de la sensibilité et de la spécificité du dosage. De plus, l'incidence observée de positivité aux anticorps dans un dosage peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la manipulation de l'échantillon, l'heure du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison entre l'incidence d'anticorps anti-ZALTRAP et l'incidence d'anticorps dirigés contre les autres produits peut être trompeuse.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données sur la sécurité d'aflibercept administré à des doses supérieures à 7 mg/kg toutes les 2 semaines ou à 9 mg/kg toutes les 3 semaines. Les effets indésirables le plus fréquemment observés à ces doses (7 mg/kg toutes les 2 semaines et 9 mg/kg toutes les 3 semaines) étaient similaires à ceux observés à la dose thérapeutique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de ZALTRAP. Les cas de surdosage doivent être pris en charge avec des mesures de soins symptomatiques appropriées, en particulier en ce qui concerne la surveillance et le traitement de l'hypertension et de la protéinurie. Le patient doit rester sous étroit contrôle médical pour pouvoir prendre en charge tout effet indésirable (voir rubrique 4.8).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX44

Mécanisme d'action

Les facteurs de croissance endothéliaux vasculaires A et B (VEGF-A, VEGF-B), et le facteur de croissance placentaire (PlGF) font partie de la famille VEGF des facteurs angiogéniques qui peuvent agir comme facteurs mitogéniques, chimiotactiques et de perméabilité vasculaire pour les cellules endothéliales. VEGF-A agit par le biais de deux récepteurs des tyrosines kinases, VEGFR-1 et VEGFR-2, présents à la surface des cellules endothéliales. PlGF et VEGF-B se lient uniquement au VEGFR-1, également présent à la surface des leucocytes. Une activation excessive de ces récepteurs par le VEGF-A peut entraîner une néovascularisation pathologique et une perméabilité vasculaire excessive. PlGF est également impliqué dans la néovascularisation pathologique et dans le recrutement de cellules inflammatoires dans les tumeurs.

Aflibercept, également connu sous le nom de VEGF TRAP dans la littérature scientifique, est une protéine de fusion recombinante constituée de fragments se liant au VEGF, issus des domaines extracellulaires des récepteurs VEGF humains 1 et 2, fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine. Aflibercept est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans un système d'expression mammifère de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) K1. Aflibercept est une glycoprotéine dimérique, le poids moléculaire de la protéine étant de 97 kilodaltons (kDa), et comporte une glycosylation, qui constitue 15 % supplémentaire de la masse moléculaire totale, résultant en un poids moléculaire de 115 kDa.

Aflibercept agit comme un récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A, avec une plus haute affinité que ses récepteurs natifs, ainsi qu'aux ligands apparentés PlGF et VEGF-B. En agissant comme piège à ligand, aflibercept empêche la liaison des ligands endogènes à leurs récepteurs apparentés et, de ce fait, bloque la signalisation médiée par le récepteur.

Aflibercept bloque l'activation des récepteurs du VEGF et la prolifération des cellules endothéliales, inhibant ainsi la croissance des nouveaux vaisseaux qui alimentent les tumeurs en oxygène et nutriments.

Aflibercept se lie au VEGF-A humain (constante de dissociation à l'équilibre K_D de 0,5 pM pour VEGF-A₁₆₅ et de 0,36 pM pour VEGF-A₁₂₁), au PlGF humain (K_D de 39 pM pour PlGF2), et au VEGF-B humain (K_D de 1,92 pM) pour former un complexe stable, inerte, qui n'a aucune activité biologique décelable.

Effets pharmacodynamiques

L'administration d'aflibercept à des souris porteuses de tumeurs xénotreffées ou allogreffées a inhibé la croissance de divers types de cancers.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de ZALTRAP ont été évaluées dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui avaient été précédemment traités par un traitement à base d'oxaliplatine avec ou sans traitement antérieur avec bévacizumab. Au total, 1 226 patients ont été randomisés (1/1) pour recevoir ZALTRAP (N = 612 ; 4 mg/kg en perfusion intraveineuse continue d'1 heure le jour 1) ou du placebo (N = 614), en association avec du 5-fluorouracile plus irinotécan [FOLFIRI : irinotécan 180 mg/m² en perfusion intraveineuse de 90 minutes et acide folinique (composé racémique dl) 400 mg/m² en perfusion intraveineuse de 2 heures au même moment le jour 1 en utilisant une tubulure avec branchement en Y, suivi d'un bolus intraveineux de 5-FU 400 mg/m², suivi par du 5FU 2 400 mg/m² en perfusion continue pendant 46 heures]. Les cycles de traitement dans les deux bras ont été répétés toutes les 2 semaines. Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale. L'attribution du traitement était stratifiée en fonction de l'indice de performance ECOG (0 versus 1 versus 2) et en fonction d'un traitement antérieur avec bévacizumab (oui ou non).

Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées entre les bras de traitement (âge, race, indice de performance ECOG et traitement antérieur ou non avec bévacizumab). Au total, 1 226 patients ont été randomisés dans l'étude, l'âge médian était de 61 ans, 58,6 % étaient de sexe masculin, et, à l'inclusion, 97,8 % présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et 2,2 % présentaient un indice de performance (PS) ECOG de 2. Parmi les 1 226 patients randomisés, 89,4 % et 90,2 % des patients traités respectivement avec placebo/FOLFIRI et avec ZALTRAP/FOLFIRI avaient préalablement reçu une chimiothérapie d'association à base d'oxaliplatine dans le cadre de leur maladie métastatique/avancée. Approximativement 10 % des patients (10,4 % et 9,8 % des patients traités respectivement avec placebo/FOLFIRI et avec ZALTRAP/FOLFIRI) avaient préalablement reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine, et leur maladie avait progressé au cours de la chimiothérapie adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de celle-ci. Les schémas thérapeutiques à base d'oxaliplatine étaient administrés en association avec du bévacizumab chez 373 patients (30,4 %).

Les résultats d'efficacité globale pour ZALTRAP/FOLFIRI par rapport à placebo/FOLFIRI sont résumés dans la Figure 1 et le Tableau 2.

Figure 1 – Survie globale (mois) – Courbes de Kaplan-Meier par groupe de traitement – population ITT

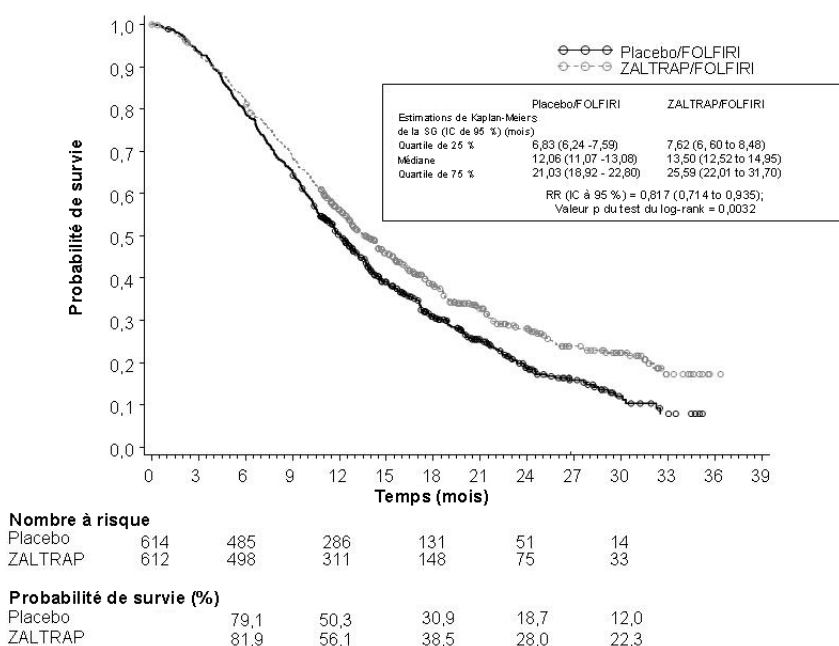


Tableau 2 – Principaux critères d'évaluation de l'efficacité^a – population ITT

	Placebo/FOLFIRI (N = 614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 612)
Survie Globale (OS)		
Nombre d'événements de décès, n (%)	460 (74,9 %)	403 (65,8 %)
Survie Globale médiane (95 % IC) (mois)	12,06 (11,07 à 13,08)	13,50 (12,52 à 14,95)
Hazard Ratio stratifié (95 % IC)	0,817 (0,714 à 0,935)	
Valeur p du test log-rank stratifié	0,0032	
Survie Sans Progression de la maladie (PFS)^b		
Nombre d'événements, n (%)	454 (73,9 %)	393 (64,2 %)
Médiane de la Survie Sans Progression (PFS) (95 % IC) (mois)	4,67 (4,21 à 5,36)	6,90 (6,51 à 7,20)
Hazard Ratio stratifié (95 % IC)	0,758 (0,661 à 0,869)	
Valeur p du test log-rank stratifié	0,00007	
Taux de Réponse Globale (ORR, complète +partielle) (95 % IC) (%)^c		
	11,1 (8,5 à 13,8)	19,8 (16,4 à 23,2)
Valeur p du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié	0,0001	

^a Stratifié selon l'indice de performance ECOG (0 versus 1 versus 2) et traitement antérieur avec bévacizumab (oui ou non).

^b PFS (selon l'évaluation de la tumeur par le Comité d'Evaluation Indépendant) : Le seuil de signification est établi à 0,0001

^c Taux de réponse objective globale par le Comité d'Evaluation Indépendant

Des analyses de la Survie Globale (OS) et de la Survie Sans Progression (PFS) en fonction des facteurs de stratification ont été réalisées. Il a été observé un effet numériquement inférieur sur la OS du traitement par ZALTRAP/FOLFIRI chez les patients ayant déjà reçu du bévacizumab en comparaison aux patients n'ayant pas reçu antérieurement bévacizumab, sans mise en évidence d'une hétérogénéité de l'effet du traitement (test d'interaction non significatif). Les résultats en fonction de l'exposition préalable au bévacizumab sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 – OS et PFS selon l'exposition préalable au bevacizumab^a – population en ITT

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Survie Globale (OS)		
Patients ayant reçu un traitement antérieur par bévacizumab (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
OS médiane (95% IC) (mois)	11,7 (9,96 à 13,77)	12,5 (10,78 à 15,47)
Hazard Ratio (95% IC)	0,862 (0,676 à 1,100)	
Patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par bévacizumab (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
OS médiane (95% IC) (mois)	12,4 (11,17 à 13,54)	13,9 (12,72 à 15,64)
Hazard Ratio (95% IC)	0,788 (0,671 à 0,925)	
Survie Sans Progression (PFS)		
Patients ayant reçu un traitement antérieur par bévacizumab (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
PFS médiane (95% IC) (mois)	3,9 (3,02 à 4,30)	6,7 (5,75 à 8,21)
Hazard Ratio (95% IC)	0,661 (0,512 à 0,852)	
Patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par bévacizumab (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
PFS médiane (95% IC) (mois)	5,4 (4,53 à 5,68)	6,9 (6,37 à 7,20)
Hazard Ratio (95% IC)	0,797 (0,679 à 0,936)	

^a Comme déterminé par IVRS

Des analyses de l'OS et de la PFS selon le PS ECOG ont été également réalisées. Le hazard ratio (95 % IC) de la survie globale était de 0,77 (0,64 à 0,93) pour l'indice de performance ECOG 0, et de 0,87 (0,71 à 1,06) pour l'indice de performance ECOG 1.

Le hazard ratio (95 % IC) de la survie sans progression était de 0,76 (0,63 à 0,91) pour l'indice de performance ECOG 0 et de 0,75 (0,61 à 0,92) pour l'indice de performance ECOG 1.

Des analyses rétrospectives excluant les patients dont la maladie a progressé au cours ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant selon le traitement antérieur avec bévacizumab ou non sont résumées dans le Tableau 4.

Tableau 4 – Analyses rétrospectives excluant les patients adjuvant ^b

	Placebo/FOLFIRI (N = 550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N = 552)
Patients ayant reçu un traitement antérieur par bévacizumab, excluant un traitement adjuvant uniquement (n (%))	179 (32,5 %)	177 (32,1 %)
Survie globale (OS) médiane (95 % IC) (mois)	11,7 (9,66 à 13,27)	13,8 (11,01 à 15,87)
Hazard ratio (95 % IC)		0,812 (0,634 à 1,042)
PFS médiane (95 % IC) (mois)	3,9 (3,02 à 4,30)	6,7 (5,72 à 8,21)
Hazard ratio (95 % IC)		0,645 (0,498 à 0,835)
Patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par bévacizumab, excluant un traitement adjuvant uniquement (n (%))	371 (67,5 %)	375 (67,9 %)
Survie globale médiane (95 % IC) (mois)	12,4 (11,17 à 13,54)	13,7 (12,71 à 16,03)
Rapport de risque (IC à 95 %)		0,766 (0,645 à 0,908)
PFS médiane (95 % IC) (mois)	5,3 (4,50 à 5,55)	6,9 (6,24 à 7,20)
Hazard ratio (95 % IC)		0,777 (0,655 à 0,921)

^a Comme déterminé par l'IVRS

^b Après exclusion des patients dont la maladie avait progressé au cours ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant, le HR (95% IC) de la Survie Globale (OS) dans la population en ITT est de 0,78 [OS médiane (95% IC) 11,9 mois (10,88 à 13,01) avec Placebo/FOLFIRI et 13,8 mois (12,68 à 15,44) avec ZALTRAP/FOLFIRI]

Les autres analyses en sous-groupes pour la survie globale et la survie sans progression en fonction de l'âge (< 65 ans ; ≥ 65 ans), le sexe, la présence de métastases hépatiques uniquement, les antécédents d'hypertension artérielle et le nombre d'organes atteints, a montré un effet du traitement en faveur de ZALTRAP/FOLFIRI par rapport au placebo/FOLFIRI.

Dans l'analyse en sous-groupes de la survie globale, un bénéfice cohérent avec celui observé dans la population globale a été observé chez les patients < 65 ans et ≥ 65 ans qui avaient reçu ZALTRAP/FOLFIRI.

Des analyses exploratoires sur les biomarqueurs ont été réalisées dans l'étude VELOUR, incluant des analyses du statut mutationnel RAS chez 482 des 1226 patients (aflibercept n=240; placebo n=242). Chez les patients présentant des tumeurs de type RAS sauvage, le HR (IC à 95%) était de 0,7 (0,5 - 1,0) pour la survie globale (OS), avec une OS médiane de 16,0 mois chez les patients traités par aflibercept et 11,7 mois chez les patients recevant du placebo. Les données correspondantes chez les patients présentant des tumeurs de type RAS muté ont montré un HR de 0,9 (0,7 - 1,2) pour la OS, avec une médiane de 12,6 et 11,2 mois dans les groupes aflibercept et placebo, respectivement. Ces données sont exploratoires et le test statistique d'interaction n'était pas significatif (manque de preuve pour établir l'hétérogénéité de l'effet du traitement entre les sous-groupes RAS sauvage et RAS muté).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de mener des études portant sur ZALTRAP dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de l'adénocarcinome du côlon et du rectum (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques décrites ci-dessous sont, pour une grande partie, issues de l'analyse des données de la pharmacocinétique de population provenant de 1 507 patients présentant divers types de cancers avancés.

Absorption

Dans les modèles tumoraux précliniques, les doses biologiquement actives d'aflibercept étaient corrélées avec les doses nécessaires pour obtenir des concentrations circulantes d'aflibercept libre supérieures à celles de l'aflibercept lié au VEGF. Les concentrations circulantes d'aflibercept lié au VEGF augmentent avec la dose d'aflibercept jusqu'à ce que la plupart des VEGF disponibles soient liés. D'autres augmentations de la dose d'aflibercept ont entraîné des augmentations de la concentration d'aflibercept libre circulant, mais seulement de petites augmentations de la concentration d'aflibercept lié au VEGF.

Chez les patients, ZALTRAP est administré à la dose de 4 mg/kg par voie intraveineuse toutes les deux semaines, dose à laquelle il y a un excès d'aflibercept libre circulant par rapport à l'aflibercept lié au VEGF.

Avec le schéma posologique recommandé de 4 mg/kg toutes les deux semaines, la concentration d'aflibercept libre était proche des concentrations à l'état d'équilibre au moment du deuxième cycle de traitement, avec quasiment aucune accumulation (rapport d'accumulation de 1,2 à l'état d'équilibre comparativement à la première administration).

Distribution

Le volume de distribution d'aflibercept libre à l'état d'équilibre est d'environ 8 litres.

Biotransformation

Aucune étude de métabolisme n'a été menée avec aflibercept étant donné qu'il s'agit d'une protéine. Il est prévu qu'aflibercept se dégrade en petits peptides et acides aminés individuels.

Élimination

L'aflibercept libre est principalement éliminé en se liant au VEGF endogène pour former un complexe stable inactif. Tout comme les autres grosses protéines, l'aflibercept, tant libre que lié, devrait également être éliminé, mais plus lentement, par d'autres mécanismes biologiques, comme le catabolisme protéolytique.

À des doses supérieures à 2 mg/kg, la clairance de l'aflibercept libre est d'environ 1,0 l/jour, avec une demi-vie terminale de 6 jours.

Les protéines à haut poids moléculaire ne sont pas éliminées par voie rénale ; l'élimination rénale d'aflibercept devrait donc être minime.

Linéarité/non-linéarité

Conformément au métabolisme cible-dépendant de ce médicament, l'aflibercept libre montre une clairance plus rapide (non linéaire) à des doses inférieures à 2 mg/kg, probablement en raison de la haute affinité de liaison de l'aflibercept au VEGF endogène. La clairance linéaire observée avec une posologie de 2 à 9 mg/kg est probablement due aux mécanismes biologiques non saturables de l'élimination, tel que le catabolisme des protéines.

Autres populations particulières

Patients âgés

Il n'y a eu aucun effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'aflibercept libre.

Race

Aucun effet de la race n'a été identifié dans l'analyse de la population.

Sexe

Le sexe était la covariable la plus significative pour expliquer la variabilité inter-individuelle de la clairance et du volume de l'aflibercept libre, avec une clairance 15,5 % plus élevée et un volume de distribution 20,6 % plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Ces différences n'affectent pas l'exposition du fait de l'expression de la posologie en fonction du poids, et aucune modification de la posologie en fonction du sexe n'est requise.

Poids

Le poids a eu un effet sur la clairance de l'aflibercept et sur son volume de distribution, donnant lieu à une augmentation de 29 % de l'exposition à aflibercept chez les patients pesant ≥ 100 kg.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique portant sur ZALTRAP n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Dans une analyse de la pharmacocinétique de population avec des données provenant de 1 507 patients présentant divers types de cancers avancés et recevant ZALTRAP avec ou sans chimiothérapie, 63 patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $> 1,0 \times - 1,5 \times$ LSN et tout taux d'ASAT) et 5 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5 \times - 3 \times$ LSN et tout taux d'ASAT) ont été traités avec ZALTRAP. Chez ces patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée, il n'y a pas eu d'effet sur la clairance d'aflibercept. Il n'existe pas de données disponibles pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $> 3 \times$ LSN et tout taux d'ASAT).

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique portant sur ZALTRAP n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une analyse de pharmacocinétique a été menée 1 507 patients présentant divers types de cancers avancés et recevant ZALTRAP avec ou sans chimiothérapie. Cette population comprenait : 549 patients présentant une insuffisance rénale légère (CL_{CR} entre 50 et 80 ml/min), 96 patients présentant une insuffisance rénale modérée (CL_{CR} entre 30 et 50 ml/min), et 5 patients présentant une insuffisance rénale sévère ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Cette analyse pharmacocinétique n'a révélé aucune différence cliniquement significative dans la clairance ou l'exposition systémique (ASC) de l'aflibercept libre chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et légère à la dose de 4 mg/kg de ZALTRAP comparativement à la population générale étudiée. Aucune conclusion ne peut être tirée pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère en raison du nombre limité de données disponibles. Chez les quelques patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, l'exposition au médicament était la même que celle observée chez les patients dont la fonction rénale était normale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie animale et pharmacologie

L'administration d'aflibercept par voie intraveineuse hebdomadaire/toutes les deux semaines à des singes *Cynomolgus* pendant une durée maximale de 6 mois a donné lieu à des changements au niveau de l'os (effets sur la plaque de croissance et sur le squelette axial et appendiculaire), de la cavité nasale, des reins, des ovaires et des glandes surrénales. La plupart des effets d'aflibercept ont été notés à partir de la dose la plus faible testée, correspondant à des expositions plasmatiques proches de celles des patients à la dose thérapeutique. La plupart des effets induits par aflibercept étaient réversibles au bout d'une période de 5 mois sans traitement par aflibercept, à l'exception des résultats au niveau du squelette et de la cavité nasale. La plupart des résultats ont été considérés comme étant liés à l'activité pharmacologique d'aflibercept.

L'administration d'aflibercept a entraîné un retard de la cicatrisation des plaies chez les lapins. Dans des modèles de plaies excisionnelles et incisionnelles de pleine épaisseur, l'administration d'aflibercept a diminué la réponse fibreuse, la néovascularisation, l'hyperplasie épidermique/la réépithélialisation et la résistance à la traction. Aflibercept a augmenté la tension artérielle chez des rongeurs normotendus.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la carcinogénicité ou la mutagénicité d'aflibercept.

Altération de la fécondité

Aucune étude spécifique portant sur l'aflibercept n'a été menée chez les animaux pour évaluer l'effet sur la fécondité. Toutefois, les résultats d'une étude sur la toxicité d'une dose répétée suggèrent qu'il est possible qu'aflibercept altère la fonction de la reproduction et la fécondité. Chez les singes *Cynomolgus* femelles sexuellement matures, une inhibition de la fonction ovarienne et du développement folliculaire a été mise en évidence. Ces animaux ont également perdu leurs cycles menstruels normaux. Chez les singes *Cynomolgus* mâles sexuellement matures, une diminution de la motilité des spermatozoïdes et une augmentation de l'incidence des anomalies morphologiques des spermatozoïdes ont été observées. Il n'y avait pas de marge d'exposition des patients en relation avec ces effets. Ces effets étaient entièrement réversibles dans les 8 à 18 semaines suivant la dernière injection.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Il a été démontré qu'aflibercept était embryotoxique et tératogène lorsqu'il était administré par voie intraveineuse à des lapines gravides tous les 3 jours durant la période d'organogénèse (jours de gestation 6 à 18) à des doses d'environ 1 à 15 fois la dose humaine de 4 mg/kg toutes les 2 semaines. Les effets observés comprenaient des diminutions du poids maternel, une augmentation du nombre de résorptions fœtales et une incidence accrue de malformations externes, viscérales et du squelette du fœtus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Chlorure de sodium
Citrates de sodium dihydraté
Acide citrique monohydraté
Polysorbate 20
Phosphate de sodium dibasique heptahydraté
Phosphate de sodium monobasique monohydraté
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Après dilution dans la poche de perfusion

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 8 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à

une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 4 ml de solution à diluer dans un flacon en verre borosilicaté transparent de 5 ml (type I) scellé par un bouchon avec une capsule amovible et un disque de sertissage. Présentations de 1 flacon ou 3 flacons.
- 8 ml de solution à diluer dans un flacon en verre borosilicaté transparent de 10 ml (type I) scellé par un bouchon avec une capsule amovible et un disque de sertissage. Présentation de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

ZALTRAP est une solution à diluer stérile, sans conservateur et non pyrogène, et la solution pour perfusion doit donc être préparée par un professionnel de santé utilisant des procédures de manipulation sécurisée et une technique aseptique.

Il faut faire preuve de prudence lors de la manipulation de ZALTRAP, en tenant compte de l'utilisation de dispositifs d'isolement, d'un équipement de protection personnelle (par ex. gants) et des procédures de préparation.

Préparation de la solution pour perfusion

- Inspecter visuellement le flacon de ZALTRAP avant l'utilisation. La solution à diluer doit être limpide et sans particules.
- Selon la dose requise pour le patient, prélever du flacon le volume nécessaire de solution à diluer de ZALTRAP. Il est possible qu'il soit nécessaire d'utiliser plus d'un flacon pour la préparation de la solution pour perfusion.
- Le diluer pour obtenir le volume d'administration requis avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 % pour perfusion. La concentration de la solution finale de ZALTRAP pour perfusion intraveineuse doit rester dans la plage de 0,6 mg/ml à 8 mg/ml d'aflibercept.
- Des poches de perfusion en PVC contenant du DEHP ou des poches de perfusion en polyoléfine doivent être utilisées.
- La solution diluée doit être inspectée visuellement pour déceler la présence de particules de matière ou une décoloration avant l'administration. Si l'on observe une décoloration ou la présence de particules de matière, la solution reconstituée doit être jetée.
- ZALTRAP est un flacon à usage unique. Ne pas ponctionner le flacon à nouveau après la ponction initiale. Toute solution à diluer non utilisée doit être jetée.

Administration de la solution pour perfusion

Les solutions diluées de ZALTRAP devront être administrées à l'aide de sets de perfusion comportant un filtre en polyéthylsulfone de 0,2 micron.

Les sets de perfusion doivent être constitués de l'un des matériaux suivants :

- chlorure de polyvinyle (PVC) contenant du phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP)
- PVC sans DEHP contenant du trioctyl-trimellitate (TOTM)
- polypropylène
- PVC revêtu intérieurement de polyéthylène
- polyuréthane

Les filtres polyfluorure de vinylidène (PVDF) ou en nylon ne doivent pas être utilisés.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 01 Février 2013
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE
BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA
LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Si les dates de soumission du PSUR et de l'actualisation du PGR coïncident, ils devront être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ZALTRAP 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
aflibercept

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de 4 ml de contient 100 mg d'aflibercept (25 mg/ml).
Un flacon de 8 ml de contient 200 mg d'aflibercept (25 mg/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du saccharose, du chlorure de sodium, du citrate de sodium dihydraté, de l'acide citrique monohydraté, du polysorbate 20, du phosphate de sodium dibasique heptahydraté, du phosphate de sodium monobasique monohydraté, de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique et de l'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

100 mg/4 ml
1 flacon
3 flacons

200 mg/8 ml
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Flacon unidose

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse uniquement. À utiliser uniquement après dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Durée de conservation après dilution : consulter la notice.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

< PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

<Sans objet.>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ZALTRAP 25 mg/ml, solution à diluer stérile
aflibercept
Voie intraveineuse uniquement

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

ZALTRAP 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion aflibercept

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire, ou fournissez-la à d'autres professionnels de la santé.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que ZALTRAP et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ZALTRAP
3. Comment ZALTRAP est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ZALTRAP
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ZALTRAP et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce ZALTRAP et comment agit-il ?

ZALTRAP contient la substance active aflibercept, une protéine qui agit en bloquant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins au sein de la tumeur. Pour grossir, la tumeur a besoin de nutriments et d'oxygène provenant du sang. En bloquant la croissance des vaisseaux sanguins, ZALTRAP permet d'arrêter ou de ralentir la croissance de la tumeur.

Dans quel cas ZALTRAP est-il utilisé ?

ZALTRAP est un médicament utilisé pour traiter les cancers avancés du côlon ou du rectum (partie du gros intestin) chez les adultes. Il sera administré avec d'autres médicaments appelés « chimiothérapie », notamment « 5-fluorouracile », « acide folinique », et « irinotécan ».

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ZALTRAP ?

N'utilisez jamais ZALTRAP :

- si vous êtes allergique à l'aflibercept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- dans l'œil, car ceci pourrait sérieusement l'endommager.

Veillez également lire les notices des autres médicaments (« chimiothérapie ») qui font partie de votre traitement, pour voir s'ils sont adaptés à votre cas. Si vous n'êtes pas certain(e), demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère s'il y a des raisons pour lesquelles vous ne pouvez pas utiliser ces médicaments.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir ZALTRAP et durant le traitement si :

- vous avez des problèmes de saignement ou si vous remarquez tout saignement après le traitement (voir rubrique 4) ou si vous ressentez une fatigue extrême, de la faiblesse, des étourdissements, ou si la couleur de vos selles a changé. Si le saignement est grave, votre médecin arrêtera votre traitement avec ZALTRAP. Ceci parce que ZALTRAP peut augmenter le risque de saignement.
- vous avez des problèmes bucco-dentaires tels qu'un état dentaire fragile, une maladie des gencives, ou une extraction dentaire prévue, et particulièrement si vous avez précédemment reçu un traitement à base de biphosphonate (recommandé pour traiter ou prévenir les troubles osseux). Un effet indésirable appelé ostéonécrose (atteinte de l'os de la mâchoire) a été rapporté chez des patients atteints de cancer et traités par ZALTRAP. Il peut vous être demandé de faire un bilan dentaire avant de commencer le traitement par ZALTRAP. Pendant le traitement par ZALTRAP, vous devrez maintenir une bonne hygiène dentaire (incluant des brossages réguliers) et faire des bilans dentaires réguliers. Si vous portez des prothèses dentaires, veuillez vous assurer qu'elles soient correctement fixées. Si vous avez été ou si vous êtes également traité par des bisphosphonates intraveineux, les traitements ou chirurgies dentaires telles que les extractions dentaires doivent être évités. Veuillez informer votre médecin de vos soins dentaires et prévenez votre dentiste que vous êtes traité par ZALTRAP. Si vous avez un problème bucco-dentaire tel que la perte d'une dent, une douleur, un gonflement, une plaie non cicatrisée ou un suintement, pouvant être des signes d'ostéonécrose de la mâchoire, parlez-en à votre médecin et à votre dentiste immédiatement
- vous avez une maladie avec inflammation de votre intestin, telle qu'une section infectée de la paroi de votre intestin (également appelée « diverticulite »), des ulcères de l'estomac ou une colite, car ZALTRAP peut augmenter le risque de développer des perforations dans la paroi intestinale. Si cela vous arrivait, votre médecin arrêterait votre traitement avec ZALTRAP.
- vous avez développé une connexion anormale en forme de tube ou un passage anormal à l'intérieur de votre corps entre des organes internes et la peau ou d'autres tissus (également appelé « fistule »). Si vous développez une telle connexion ou un tel passage durant le traitement, le médecin arrêtera votre traitement par ZALTRAP.
- vous avez une tension artérielle élevée. Zaltrap peut augmenter votre tension artérielle (voir rubrique 4) et votre médecin devra surveiller votre tension artérielle et pourra ajuster vos médicaments pour la tension artérielle ou votre dose de ZALTRAP. Il est donc important que vous informiez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous avez d'autres problèmes cardiaques, car une tension artérielle élevée pourrait les aggraver.
- vous présentez un souffle court (dyspnée) quand vous faites de l'exercice ou quand vous vous allongez, une fatigue excessive ou un gonflement des jambes, qui peuvent être les signes d'une insuffisance cardiaque.
- vous présentez tout signe de caillot sanguin (voir rubrique 4). Les signes de la présence d'un caillot sanguin peuvent varier en fonction de l'endroit où il apparaît (par ex. poumons, jambe, cœur ou cerveau), mais peuvent comprendre des symptômes tels qu'une douleur dans la poitrine, de la toux, un essoufflement ou des difficultés à respirer. Les autres signes peuvent inclure un gonflement dans une ou dans les deux jambes, de la douleur ou de la sensibilité dans une ou dans les deux jambes, une décoloration et une sensation de chaleur sur la peau au niveau de la jambe affectée ou des veines visibles. Cela peut également se présenter comme une sensation soudaine d'engourdissement ou de faiblesse au niveau du visage, des bras ou des jambes. Les autres signes comprennent la sensation de confusion, des problèmes de vue, de marche, de coordination ou d'équilibre, des problèmes pour prononcer les mots ou un trouble de l'élocution. Si vous présentez l'un de ses symptômes, contactez immédiatement votre médecin, car il pourra vouloir traiter vos symptômes et arrêter votre traitement avec ZALTRAP.

- vous avez des problèmes rénaux (protéines dans l'urine), car votre médecin surveillera votre fonction rénale et pourra avoir besoin d'ajuster votre dose de ZALTRAP.
- le nombre de vos globules blancs est trop bas. Zaltrap peut réduire le nombre de globules blancs dans votre sang et votre médecin surveillera le nombre de vos globules blancs et pourra vous donner des médicaments supplémentaires pour l'augmenter. Si le nombre de vos globules blancs est bas, votre médecin pourra retarder votre traitement.
- vous souffrez d'une diarrhée grave de longue durée, vous avez des nausées ou vomissez : ces symptômes pourraient entraîner une grave perte de fluides corporels (appelée « déshydratation »). Votre médecin peut avoir besoin de vous traiter avec d'autres médicaments et/ou fluides administrés par voie intraveineuse.
- vous avez déjà souffert d'allergies : des réactions allergiques graves peuvent se manifester durant le traitement avec ZALTRAP (voir rubrique 4). Votre médecin peut avoir besoin de traiter la réaction allergique ou d'arrêter votre traitement avec ZALTRAP.
- vous avez subi une extraction dentaire ou toute forme d'intervention chirurgicale au cours des 4 dernières semaines, ou vous allez subir une opération ou une intervention dentaire ou médicale, ou vous avez une plaie à la suite d'une intervention chirurgicale qui n'a pas cicatrisé. Votre médecin interrompra temporairement le traitement avant et après l'intervention chirurgicale.
- vous faites des crises d'épilepsie. Si vous ressentez des changements de votre vue ou des confusions, votre médecin pourra arrêter votre traitement avec ZALTRAP.
- vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus et présentez de la diarrhée, des vertiges, une faiblesse, une perte de poids ou une perte grave de fluides corporels (appelée « déshydratation »). Votre médecin doit vous surveiller étroitement.
- votre niveau d'activité de tous les jours est limité ou se détériore durant le traitement. Votre médecin doit vous surveiller étroitement.

Si l'un de ces cas s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas certain(e)), adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir ZALTRAP et durant le traitement.

Durant le traitement, votre médecin effectuera un certain nombre d'examens pour surveiller la fonction de votre corps et la façon dont le médicament agit. Les examens peuvent inclure des analyses de sang et d'urine, des radiographies ou autres techniques d'imagerie et/ou d'autres examens.

ZALTRAP est administré par perfusion dans une de vos veines (« voie intraveineuse ») pour traiter les cancers avancés du côlon ou du rectum. ZALTRAP ne doit pas être injecté dans l'œil, car il pourrait sévèrement l'endommager.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas destiné à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans car la sécurité et le bénéfice de l'utilisation de ZALTRAP chez les enfants et les adolescents n'ont pas été montrés.

Autres médicaments et ZALTRAP

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci peut inclure les médicaments obtenus sans prescription ou médicaments à base de plantes.

Grossesse, allaitement et fertilité

Vous ne devez pas utiliser ZALTRAP durant la grossesse sauf si vous et votre médecin décidez que le bénéfice pour vous surpasse le risque possible pour vous et votre enfant à naître.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace (voir la rubrique « Contraception » ci-dessous pour des détails sur la contraception masculine et féminine). Ce médicament peut être nocif pour votre enfant à naître, car il peut empêcher la formation des nouveaux vaisseaux.

Si vous allaitez votre enfant, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament, car on ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel.

ZALTRAP peut affecter la fertilité masculine et féminine. Si vous prévoyez de concevoir ou d'engendrer un enfant, demandez conseil à votre médecin.

Contraception

Les hommes et les femmes qui peuvent engendrer ou concevoir des enfants doivent utiliser une méthode de contraception efficace :

- durant le traitement avec ZALTRAP et
- pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez avoir des effets secondaires qui pourront affecter votre vue, votre concentration ou votre capacité à réagir. Si cela se produit, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

3. Comment ZALTRAP est-il administré ?

ZALTRAP vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère expérimenté(e) dans l'utilisation de la « chimiothérapie ». Il est administré par perfusion dans une de vos veines (« voie intraveineuse »). ZALTRAP ne doit pas être injecté dans l'œil, car il pourrait sévèrement l'endommager.

Le médicament doit être dilué avant d'être administré. Des informations pratiques pour la manipulation et l'administration de ZALTRAP destinées aux médecins, infirmiers/ères et pharmaciens qui utilisent ce médicament sont fournies dans cette notice.

En quelle quantité et à quelle fréquence vous recevrez le traitement

- La perfusion dure environ 1 heure.
- Vous recevrez généralement une perfusion toutes les 2 semaines.
- La dose recommandée est de 4 mg pour chaque kilo de poids corporel. Votre médecin déterminera la dose appropriée pour vous.
- Votre médecin décidera de la fréquence à laquelle vous recevrez le médicament et si vous avez besoin que la dose soit modifiée.

ZALTRAP sera administré avec d'autres médicaments de chimiothérapie, notamment « 5-fluorouracile », « acide folinique », et « irinotécan ». Votre médecin décidera des doses appropriées pour ces autres médicaments de chimiothérapie.

Le traitement se poursuivra tant que votre médecin estimera que le traitement vous apporte un bénéfice, et que les effets secondaires sont acceptables.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables indiqués ci-dessous ont été observés lorsque ZALTRAP a été administré avec une chimiothérapie.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants, car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- **Saignement : Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10) : cela comprend le saignement du nez, mais également un saignement grave au niveau de votre intestin et dans d'autres parties de votre corps, qui pourrait entraîner un décès. Les signes peuvent inclure une forte sensation de fatigue, de faiblesse et/ou d'étourdissements, ou des changements dans la couleur de vos selles.
- **Douleur au niveau de la bouche, des dents et/ou de la mâchoire, gonflements ou plaies de la bouche non cicatrisées, suintements, engourdissements ou sensation de lourdeur dans la mâchoire, ou perte d'une dent : peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100). Ces symptômes peuvent témoigner d'une atteinte de l'os de la mâchoire (ostéonécrose). Informez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous avez ce type de symptômes pendant le traitement par ZALTRAP ou après l'arrêt du traitement.
- **Trou dans l'intestin** (également appelé « perforation gastro-intestinale ») : **Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : il s'agit d'un trou dans l'estomac, l'œsophage ou l'intestin. Cela peut entraîner le décès. Les signes peuvent inclure une douleur à l'estomac, des vomissements, de la fièvre ou des frissons.
- **Des connexions ou passages anormaux à l'intérieur de votre corps entre des organes internes et la peau ou d'autres tissus** (également appelés « fistules ») : **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : ces connexions anormales en forme de tube ou passages anormaux peuvent se former, par exemple, entre l'intestin et la peau. Parfois, selon l'endroit où cela se produit, vous pouvez ressentir un écoulement inhabituel à cet endroit. Si vous n'êtes pas certain(e), contactez votre médecin.
- **Tension artérielle élevée** (également appelée « hypertension ») : **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10) : elle peut se développer ou s'aggraver. Si la tension artérielle n'est pas contrôlée, elle peut entraîner un accident vasculaire cérébral, des problèmes cardiaques et des problèmes rénaux. Votre médecin doit vérifier votre tension artérielle tout au long du traitement.
- **Insuffisance cardiaque: Peut fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : signes qui peuvent inclure un souffle court quand vous vous allongez ou quand vous faites de l'exercice, une fatigue excessive ou un gonflement des jambes
- **Blocage des artères par un caillot sanguin** (également appelé « événements thromboemboliques artériels ») : **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : cela peut entraîner un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque. Les signes peuvent inclure une douleur ou pesanteur dans la poitrine, une soudaine sensation d'engourdissement ou de faiblesse au niveau du visage, des bras et des jambes. Les autres signes comprennent la sensation de

confusion ; des problèmes de vue, de marche, de coordination ou d'équilibre ; des problèmes pour prononcer les mots ou un trouble de l'élocution.

- **Blocage des veines par un caillot sanguin** (également appelé « événements thromboemboliques veineux ») : **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : cela peut inclure un caillot sanguin dans les poumons ou les jambes. Les signes peuvent inclure une douleur dans la poitrine, de la toux, un essoufflement, des difficultés à respirer ou des crachats de sang. Les autres signes peuvent inclure un gonflement dans une ou dans les deux jambes, de la douleur ou de la sensibilité dans une ou dans les deux jambes en position debout ou lors de la marche, une sensation de chaleur sur la peau de la jambe affectée, une couleur rouge ou une décoloration de la peau au niveau de la jambe affectée ou des veines visibles.
- **Protéines dans l'urine** (également appelé « protéinurie ») : **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10) : cela est très fréquemment observé dans les analyses. Cela peut inclure un gonflement des pieds ou du corps tout entier et peut être lié à la maladie rénale.
- **Nombre bas de globules blancs** (également appelé « neutropénie ») : **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10) : cela peut provoquer de graves infections. Votre médecin effectuera des analyses de sang régulièrement pour vérifier le nombre de vos globules blancs tout au long de votre traitement. Il pourra également vous prescrire un médicament appelé « G-CSF » pour aider à prévenir des complications si le nombre de vos globules blancs est trop bas. Les signes d'infection peuvent inclure de la fièvre, des frissons, de la toux, une brûlure lors du passage des urines ou des douleurs musculaires. Vous devez prendre votre température souvent durant le traitement avec ce médicament.
- **Diarrhée et déshydratation** : **Très fréquent** (peut affecter plus d'une personne sur 10) pour la diarrhée et **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) pour la déshydratation : une diarrhée importante et des vomissements peuvent vous faire perdre une grande quantité de fluides corporels (on parle de « déshydratation ») et de sels corporels (électrolytes). Les signes peuvent comprendre des étourdissements, en particulier en passant de la position assise à la position debout. Vous devrez peut-être vous rendre à l'hôpital pour un traitement. Votre médecin peut vous donner des médicaments pour arrêter ou traiter la diarrhée et les vomissements.
- **Réactions allergiques** : **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : elles peuvent survenir dans les quelques minutes qui suivent votre perfusion. Les signes de réaction allergique comprennent une éruption cutanée ou des démangeaisons, une rougeur de la peau, une sensation d'étourdissement ou d'évanouissement, un essoufflement, une compression de poitrine ou de la gorge ou un gonflement du visage. Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous observez ces signes pendant la perfusion de ZALTRAP ou peu de temps après.
- **Plaies qui cicatrisent lentement ou pas du tout** : **Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : c'est le cas quand une plaie a du mal à cicatriser ou à rester fermée, ou si une plaie cicatrisée se ré-ouvre. Votre médecin arrêtera ce médicament pendant au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale prévue et jusqu'à ce que la plaie soit entièrement cicatrisée.
- **Un effet indésirable qui affecte votre système nerveux** (appelé « syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible » ou SEPR) : **Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : les signes peuvent comprendre des maux de tête, des changements visuels, une sensation de confusion ou des troubles de l'adaptation, avec ou sans tension artérielle élevée.

Contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Les autres effets indésirables comprennent :

Très fréquent (peut affecter plus d'une personne sur 10)

- chute du nombre de globules blancs (leucopénie)
- chute du nombre de certaines cellules dans le sang qui lui permettent de coaguler (thrombocytopénie)
- diminution de l'appétit
- maux de tête
- saignements de nez
- changement de la voix, par exemple, développement d'une voix rauque
- difficultés à respirer
- lésions douloureuses dans la bouche
- douleur à l'estomac
- gonflement et engourdissement des mains et des pieds, ce qui peut se produire lors d'une chimiothérapie (appelé « syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire »)
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- perte de poids
- problème rénal avec augmentation du taux de créatinine (un marqueur de la fonction rénale)
- problème hépatique avec augmentation du taux des enzymes hépatiques

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection du tractus urinaire
- inflammation à l'intérieur du nez et dans la partie supérieure de la gorge
- douleur dans la bouche ou la gorge
- nez qui coule
- hémorroïdes, saignement ou douleur au niveau de l'anus
- inflammation à l'intérieur de la bouche
- douleur dentaire
- changements dans la couleur de la peau

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- une augmentation des protéines dans l'urine, une augmentation du taux de cholestérol dans le sang et un gonflement dû à un excès de fluide (œdème) (également appelé « syndrome néphrotique »)
- caillot sanguin dans de très petits vaisseaux sanguins (également appelé « microangiopathie thrombotique »)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ZALTRAP

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Les instructions sur la conservation et le délai d'utilisation de ZALTRAP lorsqu'il a été dilué et est prêt à être utilisé sont décrites dans la rubrique « Informations pratiques destinées aux professionnels de la santé sur la préparation et la manipulation de ZALTRAP 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion », à la fin de cette notice.

N'utilisez pas ZALTRAP si vous remarquez des particules ou une décoloration du médicament dans le flacon ou la poche de perfusion.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ZALTRAP

- La substance active est aflibercept. Un ml de solution à diluer contient 25 mg d'aflibercept. Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 100 mg d'aflibercept. Un flacon de 8 ml de solution à diluer contient 200 mg d'aflibercept.
- Les autres ingrédients sont : saccharose, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, polysorbate 20, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH et de l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que ZALTRAP et contenu de l'emballage extérieur

ZALTRAP est une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile). La solution à diluer est une solution limpide, incolore à jaune pâle.

- 4 ml de solution à diluer dans un flacon en verre borosilicaté transparent de 5 ml (type I) scellé par un bouchon avec une capsule amovible et un disque de sertissage. Présentations de 1 flacon ou 3 flacons.
- 8 ml de solution à diluer dans un flacon en verre borosilicaté transparent de 10 ml (type I) scellé par un bouchon avec une capsule amovible et un disque de sertissage. Présentation de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Sanofi-Aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811 811

Suomi/Finland

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

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

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

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

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Lietuva
UAB « SANOFI-AVENTIS LIETUVA »
Tel: +370 5 2755224

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

INFORMATIONS PRATIQUES DESTINEES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ SUR LA PREPARATION ET LA MANIPULATION DE ZALTRAP 25 mg/ml, SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION

Ces informations viennent en complément des rubriques 3 et 5 pour l'utilisateur.

Il est important que vous lisiez la totalité de cette procédure avant la préparation de la solution pour perfusion.

ZALTRAP est une solution à diluer stérile, sans conservateur et non pyrogène, et la solution pour perfusion doit donc être préparée par un professionnel de santé utilisant des procédures de manipulation sécurisée et une technique aseptique.

Il faut faire preuve de prudence lors de la manipulation de ZALTRAP, en tenant compte de l'utilisation de dispositifs d'isolement, d'un équipement de protection personnelle (par ex. gants) et des procédures de préparation.

Préparation de la solution pour perfusion

- Inspecter visuellement le flacon de ZALTRAP avant l'utilisation. La solution à diluer doit être limpide et sans particules.
- Selon la dose requise pour le patient, prélever du flacon le volume nécessaire de solution à diluer de ZALTRAP. Il est possible qu'il soit nécessaire d'utiliser plus d'un flacon pour la préparation de la solution pour perfusion.
- Le diluer pour obtenir le volume d'administration requis avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 % pour perfusion. La concentration de la solution finale de ZALTRAP pour perfusion intraveineuse doit rester dans la plage de 0,6 mg/ml à 8 mg/ml d'aflibercept.
- Des poches de perfusion en PVC contenant du DEHP ou des poches de perfusion en polyoléfine devront être utilisées.
- La solution diluée devra être inspectée visuellement pour déceler la présence de particules de matière ou une décoloration avant l'administration. Si l'on observe une décoloration ou la présence de particules de matière, la solution reconstituée devra être jetée.
- ZALTRAP est un flacon à usage unique. Ne pas ponctionner le flacon à nouveau après la ponction initiale. Toute solution à diluer non utilisée devra être jetée.

Durée de conservation après dilution dans la poche de perfusion

La stabilité physico- chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 8 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

MODE D'ADMINISTRATION

ZALTRAP doit uniquement être administré par perfusion intraveineuse pendant 1 heure. En raison de l'hyperosmolalité (1 000 mOsmol/kg) de la solution à diluer de ZALTRAP, le soluté ZALTRAP non dilué ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou bolus. ZALTRAP ne doit pas être administré par injection intravitréenne (voir rubrique 2 de la notice).

Chaque flacon de solution à diluer pour perfusion est à usage unique (dose unique).

Les solutions diluées de ZALTRAP devraient être administrées à l'aide de sets de perfusion comportant un filtre en polyéthersulfone de 0,2 micron.

Les sets de perfusion devraient être constitués de l'un des matériaux suivants :

- chlorure de polyvinyle (PVC) contenant du phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP)
- PVC sans DEHP contenant du trioctyl trimellitate (TOTM)
- polypropylène
- PVC revêtu intérieurement de polyéthylène
- polyuréthane

Les filtres en polyfluorure de vinylidène (PVDF) ou en nylon ne doivent pas être utilisés.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet devrait être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.