

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZALTRAP 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 25 mg di aflibercept*.

Un flaconcino da 4 ml di concentrato contiene 100 mg di aflibercept.

Un flaconcino da 8 ml di concentrato contiene 200 mg di aflibercept.

* Aflibercept è prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) K-1 in un sistema di espressione di mammifero.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni flaconcino da 4 ml contiene 0,484 mmol di sodio, cioè 11,118 mg di sodio e ogni flaconcino da 8 ml contiene 0,967 mmol di sodio, cioè 22,236 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato si presenta come soluzione limpida da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ZALTRAP in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) è indicato nei pazienti adulti con carcinoma coloretale metastatico (MCRC) resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ZALTRAP deve essere somministrato sotto il controllo di un medico esperto nell'utilizzo di medicinali antineoplastici.

Posologia

La dose raccomandata di ZALTRAP, somministrata sotto forma di infusione endovenosa della durata di 1 ora, è di 4 mg per kg di peso corporeo, seguita da un trattamento con regime FOLFIRI. Questo è considerato un ciclo di trattamento.

Il regime FOLFIRI da utilizzare consiste in una infusione endovenosa di 180 mg / m² di irinotecan, della durata di 90 minuti, e una contemporanea infusione endovenosa di 400 mg / m² di acido folinico (racemo DL), della durata di 2 ore, il giorno 1 mediante una linea a Y. A queste fanno seguito un bolo endovenoso di 400 mg/m² di 5-fluorouracile (5-FU) e una infusione endovenosa continua di 2400 mg / m² di 5-FU, della durata di 46 ore.

Il ciclo di trattamento va ripetuto ogni 2 settimane.

Il trattamento con ZALTRAP deve continuare fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Modifica della dose

ZALTRAP deve essere interrotto in caso di (vedere paragrafo 4.4):

- Emorragia grave
- Perforazione gastrointestinale (GI)
- Formazione di fistole
- Ipertensione non adeguatamente controllata con terapia antipertensiva o insorgenza di crisi ipertensiva o encefalopatia ipertensiva
- Insufficienza cardiaca e riduzione della frazione di eiezione
- Eventi tromboembolici arteriosi (TEA)
- Eventi tromboembolici venosi di grado 4 (inclusa l'embolia polmonare)
- Sindrome nefrosica o microangiopatia trombotica (MAT)
- Reazioni di ipersensibilità gravi (inclusi broncospasmo, dispnea, angioedema e anafilassi) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
- Compromissione del processo di cicatrizzazione che richieda intervento medico
- Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) (nota anche come sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)).

ZALTRAP deve essere temporaneamente sospeso per almeno 4 settimane prima della chirurgia elettiva (vedere paragrafo 4.4).

ZALTRAP/FOLFIRI Ritardare il trattamento o modificare la dose in caso di:	
Neutropenia o trombocitopenia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	La somministrazione di ZALTRAP/FOLFIRI deve essere interrotta fino al raggiungimento di un valore della conta dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/L$ o della conta delle piastrine $\geq 75 \times 10^9 / L$.
Neutropenia febbrile o sepsi neutropenica	La dose di irinotecan deve essere ridotta del 15-20 % nei cicli successivi. Se l'evento si ripresenta, deve essere ridotta anche la dose del 5-FU sia in bolo che per infusione del 20 % nei cicli successivi. Se l'evento si ripresenta dopo la riduzione delle dosi di irinotecan e 5-FU, si potrebbe prendere in considerazione la riduzione della dose di ZALTRAP a 2 mg/kg. Potrebbe essere preso in considerazione l'utilizzo del fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF).
Reazioni di ipersensibilità da lievi a moderate a ZALTRAP (inclusi vampate, eruzioni cutanee, orticaria e prurito) (vedere paragrafo 4.4)	L'infusione deve essere temporaneamente sospesa fino alla scomparsa della reazione. Eventualmente trattare con corticosteroidi e/o antistaminici come clinicamente indicato. Nei cicli successivi può essere presa in considerazione una premedicazione con corticosteroidi e/o antistaminici.
Reazioni di ipersensibilità gravi (inclusi broncospasmo, dispnea, angioedema e anafilassi) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Il trattamento con ZALTRAP/FOLFIRI deve essere interrotto e deve essere somministrata una terapia medica adeguata.
ZALTRAP Ritardare e modificare la dose in caso di:	
Ipertensione (vedere paragrafo 4.4)	ZALTRAP deve essere temporaneamente sospeso fino a normalizzazione dei valori pressori. In caso di ipertensione ricorrente clinicamente significativa o severa, nonostante un trattamento ottimale, Zaltrap deve

	essere sospeso fino alla normalizzazione dei valori pressori e la dose deve essere ridotta a 2 mg/kg nei cicli successivi.
Proteinuria (vedere paragrafo 4.4)	ZALTRAP deve essere sospeso quando la proteinuria è ≥ 2 grammi nelle 24 ore e deve essere ripreso quando la proteinuria è < 2 grammi nelle 24 ore. Se l'evento si ripresenta, il trattamento deve essere sospeso fino al raggiungimento di valori di proteinuria < 2 grammi nelle 24 ore e quindi la dose deve essere ridotta a 2 mg/kg.
FOLFIRI Modificare la dose quando usato in combinazione con ZALTRAP in caso di:	
Stomatite severa ed eritrodissesi palmoplantare (sindrome manopiede)	Il bolo e la dose di infusione del 5-FU devono essere ridotti del 20%.
Diarrea severa	La dose di irinotecan deve essere ridotta del 15-20%. In caso di diarrea severa che si ripresenta ai cicli successivi, deve essere ridotta anche la dose del 5-FU sia in bolo che per infusione del 20%. Se la diarrea severa persiste nonostante la riduzione di entrambe le dosi, interrompere FOLFIRI. Trattare con medicinali antidiarroici e reidratare secondo il bisogno.

Per altre tossicità legate a irinotecan, 5-FU o all'acido folinico, consultare il rispettivo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Popolazioni speciali

Anziani

Nello studio registrativo sul MCRC, il 28,2 % dei pazienti avevano un'età ≥ 65 anni e < 75 anni, e il 5,4 % dei pazienti avevano un'età ≥ 75 . Nelle persone anziane non sono richiesti aggiustamenti della dose di ZALTRAP.

Insufficienza epatica

Non sono stati fatti studi specifici con ZALTRAP in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2). I dati clinici indicano che non è necessaria alcuna modifica della dose di aflibercept in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non vi sono dati riguardo la somministrazione di aflibercept in pazienti con insufficienza epatica grave.

Insufficienza renale

Non sono stati fatti studi specifici con ZALTRAP in pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2). I dati clinici indicano che non è necessaria alcuna modifica della dose iniziale in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Vi sono dati molto scarsi riguardo pazienti con insufficienza renale grave, pertanto è necessario trattare questi pazienti con cautela.

Popolazione pediatrica

Per l'indicazione carcinoma colorettole metastatico, non c'è un uso rilevante di ZALTRAP nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

ZALTRAP deve essere somministrato unicamente sotto forma di infusione endovenosa della durata di 1 ora. A causa dell'iperosmolarità (1000 mOsmol / kg) del concentrato ZALTRAP, il concentrato ZALTRAP non diluito non deve essere somministrato sotto forma di iniezione endovenosa o bolo. ZALTRAP non deve essere somministrato sotto forma di iniezione intravitale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Ogni flaconcino di concentrato per soluzione per infusione è unicamente monouso (dose singola).

Precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, e sui set di infusione per la somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad aflibercept o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Utilizzo oftalmico/intravitreale a causa delle proprietà iperosmotiche di ZALTRAP (vedere paragrafo 4.4).

Per le controindicazioni legate ai componenti del FOLFIRI (irinotecan, 5-FU e acido folinico), consultare i rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Emorragia

Nei pazienti trattati con aflibercept è stato riportato un incremento del rischio di emorragia, tra cui eventi emorragici gravi e talvolta fatali (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per individuare l'insorgenza di segni e sintomi di emorragia gastrointestinale e altre forme di emorragia grave. Aflibercept non deve essere somministrato a pazienti con emorragia grave (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI è stata osservata trombocitopenia. Si raccomanda il monitoraggio della conta completa delle cellule del sangue (CBC), comprese le piastrine, al basale, prima dell'inizio di ogni ciclo di aflibercept e quando clinicamente necessario. La somministrazione di ZALTRAP/FOLFIRI deve essere sospesa in attesa che la conta piastrinica sia $\geq 75 \times 10^9 / l$ (vedere paragrafo 4.2).

Perforazione gastrointestinale

In pazienti trattati con aflibercept sono stati documentati casi di perforazione gastrointestinale, inclusi degli eventi fatali (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di perforazione gastrointestinale e in caso di perforazione gastrointestinale il trattamento con aflibercept deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Formazione di fistole

In pazienti trattati con aflibercept si è verificata formazione di fistole in siti sia gastrointestinali sia non gastrointestinali (vedere paragrafo 4.8).

Il trattamento con aflibercept deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano fistole (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione

Nei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI è stato osservato un incremento del rischio di ipertensione di grado 3-4 (inclusi ipertensione ed un caso di ipertensione essenziale) (vedere paragrafo 4.8).

L'ipertensione preesistente deve essere adeguatamente controllata prima di iniziare il trattamento con aflibercept. Se l'ipertensione non può essere adeguatamente controllata, non deve essere iniziato il

trattamento con aflibercept. Durante il trattamento con aflibercept si raccomanda di monitorare la pressione arteriosa ogni due settimane e prima di ogni somministrazione, o come clinicamente indicato. In caso di ipertensione durante il trattamento con aflibercept, la pressione arteriosa deve essere controllata con una adeguata terapia antipertensiva e deve essere monitorata regolarmente. Nel caso di ipertensione ricorrente clinicamente significativa o severa, nonostante un trattamento ottimale, aflibercept deve essere sospeso fino alla normalizzazione dei valori pressori e la dose di aflibercept deve essere ridotta a 2 mg / kg per i cicli successivi. La somministrazione di aflibercept deve essere interrotta definitivamente qualora l'ipertensione non possa essere adeguatamente controllata con una terapia antipertensiva appropriata o una riduzione della dose di aflibercept, o nel caso dovesse verificarsi una crisi ipertensiva o un'encefalopatia ipertensiva (vedere paragrafo 4.2).

L'ipertensione può esacerbare una cardiopatia sottostante. Deve essere prestata cautela quando si trattano con ZALTRAP pazienti con una anamnesi di malattia cardiovascolare clinicamente significativa come coronaropatia o insufficienza cardiaca congestizia. Non devono essere trattati con ZALTRAP pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di classe NYHA III o IV.

Aneurismi e dissezioni arteriose

L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare con ZALTRAP, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

Insufficienza cardiaca e riduzione della frazione di eiezione

In pazienti trattati con ZALTRAP sono stati riportati insufficienza cardiaca e riduzione della frazione di eiezione.

Devono essere tenute in considerazione le valutazioni al basale e periodiche della funzione ventricolare sinistra mentre il paziente riceve Zaltrap.

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di insufficienza cardiaca e riduzione della frazione di eiezione. Interrompere ZALTRAP nei pazienti in cui si verificano insufficienza cardiaca e riduzione della frazione di eiezione.

Eventi trombotici ed embolici

Eventi tromboembolici arteriosi (TEA)

In pazienti trattati con aflibercept sono stati osservati TEA (tra cui attacco ischemico transitorio, eventi cerebrovascolari, angina pectoris, trombosi intracardiaca, infarto miocardico, embolia arteriosa e colite ischemica) (vedere paragrafo 4.8).

Il trattamento con aflibercept deve essere interrotto nei pazienti che manifestano un evento tromboembolico arterioso (vedere paragrafo 4.2).

Eventi tromboembolici venosi (TEV)

Nei pazienti trattati con aflibercept sono stati riferiti eventi tromboembolici venosi, tra cui trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (raramente fatale) (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione di ZALTRAP deve essere interrotta nei pazienti che manifestano eventi tromboembolici che mettono in pericolo la vita (grado 4) (tra cui embolia polmonare) (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con TVP di grado 3 devono essere trattati con anticoagulanti come da indicazione clinica e la terapia con aflibercept deve essere continuata. In caso di recidiva, nonostante un'adeguata terapia anticoagulante, il trattamento con aflibercept deve essere interrotto. È necessario monitorare attentamente i pazienti che manifestano eventi tromboembolici di grado 3 o inferiore.

Proteinuria

Nei pazienti trattati con aflibercept sono stati osservati proteinuria grave, sindrome nefrosica e microangiopatia trombotica (MAT) (vedere paragrafo 4.8).

La proteinuria deve essere monitorata prima di ogni somministrazione di aflibercept, per controllarne l'insorgenza o un eventuale peggioramento, mediante analisi delle urine con strisce reattive e/o tramite la determinazione nelle urine del rapporto proteine/creatinina (UPCR). I pazienti con un valore di proteinuria misurata mediante strisce reattive $\geq 2+$ o con un UPCR > 1 o con un rapporto proteine/creatinina (PCR) > 100 mg / mmol devono effettuare la raccolta delle urine nelle 24 ore.

La somministrazione di aflibercept deve essere sospesa in caso di proteinuria nelle 24 ore ≥ 2 grammi e ripresa quando il valore torna < 2 grammi nelle 24 ore. In caso di recidiva, la somministrazione di aflibercept deve essere sospesa in attesa che il valore torni < 2 grammi nelle 24 ore e successivamente la dose deve essere ridotta a 2 mg / kg. Il trattamento con aflibercept deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano sindrome nefrosica o MAT (vedere paragrafo 4.2).

Neutropenia e complicanze neutropeniche

Nei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI è stata osservata una maggiore incidenza di complicazioni neutropeniche (neutropenia febbrile e infezione neutropenica) (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda il monitoraggio della conta completa delle cellule del sangue (CBC), con conta differenziale, al basale e prima dell'inizio di ogni ciclo di aflibercept. La somministrazione di ZALTRAP/FOLFIRI deve essere ritardata in attesa che la conta dei neutrofili sia $\geq 1,5 \times 10^9 / l$ (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti che presentano un maggior rischio di complicanze neutropeniche può essere considerato l'uso terapeutico di G-CSF alla prima comparsa di neutropenia di grado ≥ 3 e come profilassi secondaria.

Diarrea e disidratazione

Nei pazienti trattati con un ZALTRAP/FOLFIRI è stata osservata una maggiore incidenza di diarrea grave (vedere paragrafo 4.8).

Devono essere istituite una modifica della dose di FOLFIRI (vedere paragrafo 4.2), assunzione di medicinali antidiarroici e reidratazione al bisogno.

Reazioni di ipersensibilità

Nello studio registrativo nei pazienti con MCRC, sono state riportate reazioni di ipersensibilità severe nei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione di aflibercept deve essere interrotta in caso di reazione di ipersensibilità severa (compresi broncospasmo, dispnea, angioedema e anafilassi) e devono essere adottate le appropriate misure mediche (vedere paragrafo 4.2).

In caso di reazione di ipersensibilità a ZALTRAP da lieve a moderata (tra cui vampate, eruzioni cutanee, orticaria e prurito), la somministrazione di aflibercept deve essere temporaneamente sospesa, in attesa che la reazione si risolva. È possibile iniziare un trattamento con corticosteroidi e/o antistaminici come clinicamente indicato. Per i cicli successivi può essere considerato il pretrattamento con corticosteroidi e/o antistaminici (vedere paragrafo 4.2). Deve essere prestata cautela quando si ritrattano pazienti con precedenti reazioni di ipersensibilità, in quanto in alcuni pazienti si è osservato il ripetersi di reazioni di ipersensibilità nonostante la premedicazione, incluso l'utilizzo di corticosteroidi.

Compromissione nel processo di cicatrizzazione delle ferite

In modelli animali è stato osservato che aflibercept pregiudica la cicatrizzazione delle ferite (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento con aflibercept è potenzialmente associato ad un'alterazione del processo di guarigione delle ferite (deiscenza della ferita, perdita dal sito di anastomosi) (vedere paragrafo 4.8).

Aflibercept deve essere sospeso per almeno 4 settimane prima di un intervento di chirurgia elettiva.

Si raccomanda di non iniziare il trattamento con aflibercept prima che siano trascorse almeno 4 settimane dopo un intervento di chirurgia maggiore e prima che la ferita chirurgica sia completamente guarita. Per gli interventi minori come il posizionamento di un accesso venoso centrale, la biopsia, e l'estrazione di un dente, la somministrazione di aflibercept può essere iniziata/ ripresa quando la ferita chirurgica è completamente guarita. La somministrazione di aflibercept deve essere interrotta nei pazienti con compromissione nel processo di cicatrizzazione della ferita che necessitino di un intervento medico (vedere paragrafo 4.2).

Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ – osteonecrosis of the jaw).

Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) sono stati riportati in pazienti con tumore trattati con Zaltrap, molti dei quali avevano ricevuto un trattamento precedente o concomitante con bifosfonati per via endovenosa, per i quali l'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) costituisce un rischio identificato. Deve essere prestata cautela quando Zaltrap e bifosfonati sono somministrati per via endovenosa in concomitanza o in sequenza.

Anche le procedure odontoiatriche invasive costituiscono un fattore di rischio identificato. Va considerata la possibilità di effettuare una visita odontoiatrica e appropriate procedure odontoiatriche preventive prima di iniziare il trattamento con Zaltrap. Nei pazienti trattati con Zaltrap che hanno precedentemente ricevuto, o stanno ricevendo, bifosfonati per via endovenosa, devono essere evitate, se possibile, procedure odontoiatriche invasive (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Nello studio registrativo di fase III nei pazienti con MCRC non è stata riferita PRES. In altri studi nei pazienti trattati con aflibercept in monoterapia e in combinazione con altre chemioterapie, è stata osservata PRES (vedere paragrafo 4.8).

La sindrome da encefalopatia posteriore reversibile può presentarsi con stato mentale alterato, convulsioni, nausea, vomito, cefalea o disturbi della vista. La diagnosi di PRES è confermata tramite risonanza magnetica del cervello.

Il trattamento con aflibercept deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano PRES (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Gli anziani, con età ≥ 65 anni, presentano un maggior rischio di diarrea, capogiri, astenia, perdita di peso e disidratazione. Si raccomanda un monitoraggio attento al fine di individuare e trattare rapidamente i segni e i sintomi di diarrea e disidratazione e ridurre al minimo il rischio potenziale (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza renale

Sono disponibili dati molti limitati sul trattamento con aflibercept di pazienti con insufficienza renale severa. Non è necessario l'aggiustamento della dose di aflibercept (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Performance status e comorbidità

I pazienti con *performance status* ECOG ≥ 2 o con comorbidità significative possono essere a maggior rischio di esito clinico infausto e devono essere attentamente monitorati per rilevare un deterioramento clinico precoce.

Uso intravitreale off-label

ZALTRAP è una soluzione iperosmotica, non formulata per essere compatibile con l'ambiente intraoculare. ZALTRAP non deve essere somministrato sotto forma di iniezione intravitreale (vedere paragrafo 4.3).

ZALTRAP contiene sodio

Questo medicinale contiene fino a 22 mg di sodio per flaconcino, equivalente a 1,1 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione

L'analisi dei dati farmacocinetici di popolazione e i confronti tra gli studi non hanno rivelato alcuna interazione farmacocinetica farmaco-farmaco tra aflibercept e il regime a base di FOLFIRI.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / contraccezione in uomini e donne

Le donne in età fertile devono evitare una gravidanza mentre assumono ZALTRAP e devono essere informate del potenziale pericolo per il feto. Le donne e gli uomini in età fertile devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose.

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di aflibercept in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Dato che l'angiogenesi è fondamentale per lo sviluppo del feto, l'inibizione dell'angiogenesi che si verifica in seguito alla somministrazione di ZALTRAP può causare effetti dannosi sulla gravidanza. ZALTRAP deve essere usato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale. Se la paziente inizia una gravidanza mentre assume ZALTRAP, deve essere informata del potenziale pericolo per il feto.

Allattamento

Non sono stati condotti studi per valutare l'impatto di ZALTRAP sulla produzione di latte, sulla presenza nel latte materno e sugli effetti nel bambino allattato.

Non è noto se aflibercept venga escreto nel latte umano. Non si può escludere un rischio per i neonati allattati con latte materno. Occorre decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere / astenersi dalla terapia con ZALTRAP tenendo conto del beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Sulla base di studi condotti su scimmie, è probabile che la fertilità sia maschile che femminile risultino compromesse durante il trattamento con aflibercept (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ZALTRAP non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Se i pazienti accusano sintomi che interessano la vista, la concentrazione o la loro capacità di reazione, occorre raccomandare loro di non guidare o usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di ZALTRAP in combinazione con FOLFIRI è stata valutata in uno studio di fase III in 1216 pazienti precedentemente trattati per carcinoma metastatico del colon retto, di cui 611 pazienti trattati con 4 mg / kg di ZALTRAP+FOLFIRI ogni due settimane (un ciclo) e 605 con placebo/FOLFIRI. Ai pazienti sono stati somministrati un numero mediano di 9 cicli di ZALTRAP/FOLFIRI.

Le reazioni avverse più comuni (tutti i gradi, incidenza \geq 20%) riportate con un'incidenza di almeno il 2 % superiore per il regime ZALTRAP/FOLFIRI rispetto al regime placebo/FOLFIRI, in ordine di frequenza decrescente, sono state leucopenia, diarrea, neutropenia, proteinuria, aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST), stomatite, affaticamento, trombocitopenia, aumento della alanina

aminotransferasi (ALT), ipertensione, calo ponderale, anoressia, epistassi, dolore addominale, disfonia, aumento della creatinina sierica e cefalea (vedere Tabella 1).

Le reazioni di grado 3-4 più comuni (incidenza $\geq 5\%$) riportate con un'incidenza di almeno il 2 % superiore per il regime ZALTRAP/FOLFIRI rispetto al regime placebo/FOLFIRI, in ordine di frequenza decrescente, sono state neutropenia, diarrea, ipertensione, leucopenia, stomatite, affaticamento, proteinuria e astenia (vedere Tabella 1).

Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato a interruzione definitiva in $\geq 1\%$ dei pazienti trattati con il regime ZALTRAP/FOLFIRI sono state disturbi vascolari (3,8 %) tra cui ipertensione (2,3 %), infezioni (3,4 %), astenia/affaticamento (1,6 %, 2,1 %), diarrea (2,3 %), disidratazione (1 %), stomatite (1,1 %), neutropenia (1,1 %), proteinuria (1,5 %) ed embolia polmonare (1,1 %).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse e le anomalie dei valori di laboratorio riferite nei pazienti trattati con il regime ZALTRAP/FOLFIRI rispetto ai pazienti trattati con il regime placebo/FOLFIRI sono elencate nella Tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e in base alla frequenza. Le reazioni avverse nella Tabella 1 sono definite come qualsiasi reazione avversa o anomalia di laboratorio che nello studio registrativo nei pazienti con MCRC si sono verificate con una differenza di incidenza $\geq 2\%$ (tutti i gradi) nel gruppo trattato con aflibercept+FOLFIRI rispetto al gruppo trattato con placebo +FOLFIRI. Sono state incluse anche le reazioni che non soddisfano questo criterio ma che sono tipiche della classe degli anti-VEGF e sono state osservate in qualsiasi studio con aflibercept. L'intensità delle reazioni avverse è classificata in base ai criteri NCI CTC versione 3.0 (grado $\geq 3 = G \geq 3$). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Le frequenze si basano su tutti i gradi e sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 – Reazioni avverse segnalate nei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI nello studio MCRC

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	
	Tutti i gradi	Gradi ≥ 3
Infezioni ed infestazioni		
Molto comune	Infezione (1)	Infezione (1)
Comune	Infezione neutropenica/sepsi (1) Infezione del tratto urinario Nasofaringite	Infezione neutropenica/sepsi (1)
Non comune		Infezione del tratto urinario
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Molto comune	Leucopenia (2) Neutropenia (1),(2) Trombocitopenia (2)	Leucopenia (2) Neutropenia (2)
Comune	Neutropenia febbrile	Neutropenia febbrile Trombocitopenia (2)
Disturbi del sistema immunitario		
Comune	Ipersensibilità (1)	
Non comune		Ipersensibilità (1)

Classificazione per sistemi e organi Categoria di frequenza	Reazione avversa	
	Tutti i gradi	Gradi ≥ 3
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune	Diminuzione dell'appetito Calo ponderale	
Comune	Disidratazione (1)	Disidratazione (1) Diminuzione dell'appetito Calo ponderale
Patologie cardiache		
Non comune	Insufficienza cardiaca	
Rara	Riduzione della frazione di eiezione	
Patologie del sistema nervoso		
Molto comune	Cefalea	
Comune		Cefalea
Non comune	PRES (1),(4)	PRES (1),(4)
Patologie vascolari		
Molto comune	Ipertensione (1) Emorragia (1)	Ipertensione
Comune	Tromboembolia arteriosa (1) Tromboembolia venosa (1)	Tromboembolia arteriosa (1) Tromboembolia venosa (1) Emorragia (1)
Non nota	Aneurismi e dissezioni arteriose	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Molto comune	Dispnea Epistassi Disfonia	
Comune	Dolore orofaringeo Rinorrea	
Non comune		Dispnea Epistassi Disfonia Dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali		
Molto comune	Diarrea (1) Stomatite Dolore addominale Dolore epigastrico	Diarrea (1) Stomatite
Comune	Rettorragia Fistola (1) Stomatite aftosa Emorroidi Proctalgia Mal di denti	Dolore addominale Dolore epigastrico

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	
	Tutti i gradi	Gradi ≥ 3
Categoria di frequenza		
Non comune	Perforazione gastrointestinale (1)	Perforazione gastrointestinale (1) Rettorragia Fistola (1) Stomatite aftosa Proctalgia
Patologie epatobiliari		
Molto comune	Aumento delle AST (2) Aumento delle ALT (2)	
Comune		Aumento delle AST (2) Aumento delle ALT (2)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare	
Comune	Iperpigmentazione cutanea	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare
Non comune	Compromissione della cicatrizzazione della ferita (1)	Compromissione della cicatrizzazione della ferita (1)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Non comune	Osteonecrosi della mandibola/mascella	
Patologie renali e urinarie		
Molto comune	Proteinuria (1),(3) Aumento della creatinina sierica	
Comune		Proteinuria (1),(3)
Non comune	Sindrome nefrosica (1) Microangiopatia trombotica (1)	Sindrome nefrosica (1) Microangiopatia trombotica (1)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune	Condizioni asteniche	Condizioni asteniche
<p>Nota: sono state riferite reazioni avverse utilizzando il sistema MedDRA versione MEDDRA13.1 e le stesse sono state classificate sulla base dei criteri NCI CTC versione 3.0</p> <p>(1) Vedere “Descrizione delle reazioni avverse selezionate” in questo paragrafo</p> <p>(2) In base ai valori di laboratorio (percentuali calcolate su pazienti con valutazioni di laboratorio)</p> <p>(3) Compilazione dei dati clinici e di laboratorio</p> <p>(4) Non riferita nello studio MCRC; tuttavia, è stata riferita PRES nei pazienti di altri studi trattati con aflibercept come monoterapia e in combinazione con chemioterapie diverse da FOLFIRI</p>		

Nello studio registrativo nel MCRC, anemia, nausea, vomito, stipsi, alopecia, aumento della fosfatasi alcalina e iperbilirubinemia si sono verificati in $\geq 20\%$ dei pazienti. Queste reazioni erano comparabili nei due gruppi e la differenza tra i gruppi non superava $\geq 2\%$ l'incidenza per il regime ZALTRAP/FOLFIRI.

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Emorragia

I pazienti trattati con ZALTRAP presentano un maggior rischio di emorragia, tra cui eventi emorragici severi e talvolta fatali. Nello studio registrativo nei pazienti affetti da MCRC, sono stati riferiti episodi di sanguinamento/emorragia (di tutti i gradi) nel 37,8 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI rispetto al 19,0 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. La forma più comune riportata di emorragia era l'epistassi lieve (grado 1-2) nel 27,7 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI. Emorragia di grado 3-4, tra cui emorragia gastrointestinale, ematuria ed emorragia post-procedurale è stata riferita nel 2,9 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI rispetto all'1,7 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. In altri studi, nei pazienti trattati con ZALTRAP si sono verificate emorragia intracranica severa ed emottisi/emorragia polmonare, inclusi eventi fatali (vedere paragrafo 4.4).

Perforazione gastrointestinale

Nei pazienti trattati con ZALTRAP sono stati riportati casi di perforazione gastrointestinale, compresi degli eventi fatali. Nello studio registrativo in pazienti con MCRC, sono stati riferiti episodi di perforazione gastrointestinale (di tutti i gradi) in 3 dei 611 pazienti (0,5 %) trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e in 3 dei 605 pazienti (0,5 %) trattati con placebo/FOLFIRI. Perforazioni gastrointestinali di grado 3-4 si sono verificate in tutti e 3 i pazienti (0,5 %) trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e in 2 dei pazienti (0,3 %) trattati con placebo/FOLFIRI. Nei tre studi clinici di fase III controllati con placebo (popolazioni affette da carcinoma del colon-retto, pancreas e polmone), l'incidenza di perforazione gastrointestinale (tutti i gradi) è stata dello 0,8 % per i pazienti trattati con ZALTRAP e dello 0,3 % per i pazienti trattati con placebo. Casi di perforazione gastrointestinale di grado 3-4 si sono verificati nello 0,8 % dei pazienti trattati con ZALTRAP e nello 0,2 % dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Formazione di fistole

Nei pazienti trattati con ZALTRAP si è verificata formazione di fistole sia in siti gastrointestinali che non gastrointestinali. Nello studio registrativo in pazienti con MCRC, si è osservata la formazione di fistole (anali, enterovesicali, enterocutanee, colo-vaginali, di siti intestinali) in 3 dei 611 pazienti (1,5 %) trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e in 3 dei 605 pazienti (0,5 %) trattati con placebo/FOLFIRI. La formazione di fistole gastrointestinali di grado 3 si è verificata in 2 pazienti trattati con ZALTRAP (0,3 %) e in 1 paziente trattato con placebo (0,2 %). Nei tre studi clinici di fase III controllati con placebo (popolazioni affette da carcinoma del colon-retto, pancreas e polmone), l'incidenza di fistole (tutti i gradi) è stata dell'1,1 % nei pazienti trattati con ZALTRAP e dello 0,2 % nei pazienti trattati con placebo. Fistole di grado 3-4 si sono verificate nello 0,2 % dei pazienti trattati con ZALTRAP e nello 0,1 % dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Ipertensione

Nello studio registrativo condotto in pazienti con MCRC è stata osservata ipertensione (tutti i gradi) nel 41,2 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e nel 10,7 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Si è riscontrato un maggior rischio di ipertensione di grado 3-4 (incluse ipertensione ed un caso di ipertensione essenziale) nei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI. Ipertensione di grado 3 (che ha richiesto la correzione della terapia antipertensiva esistente o il trattamento con più di un medicinale) è stata riferita nell'1,5 % dei pazienti trattati con il regime a base di placebo/FOLFIRI e nel 19,1 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI. Ipertensione di grado 4 (crisi ipertensiva) è stata riferita in 1 paziente (0,2 %) trattato con ZALTRAP/FOLFIRI. Tra i pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI che hanno sviluppato ipertensione di grado 3-4, nel 54 % l'insorgenza è avvenuta durante i primi due cicli di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Eventi trombotici ed embolici

Eventi tromboembolici arteriosi

Nello studio registrativo in pazienti affetti da MCRC, sono stati segnalati eventi tromboembolici arteriosi (tra cui attacco ischemico transitorio, eventi cerebrovascolari, angina pectoris, trombo intracardiaco, infarto miocardico, embolia arteriosa e colite ischemica) nel 2,6 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e nell'1,5 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Eventi di grado 3-4 si sono verificate in 11 pazienti (1,8 %) trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e in 3 pazienti (0,5 %) trattati con placebo/FOLFIRI. Nei tre studi clinici di fase III controllati con placebo (popolazioni affette da

carcinoma del colon-retto, pancreas e polmone), l'incidenza di eventi tromboembolici arteriosi (tutti i gradi) è stata del 2,3 % per i pazienti trattati con ZALTRAP e dell'1,7 % per i pazienti trattati con placebo. Eventi tromboembolici arteriosi di grado 3-4 si sono verificati nell'1,7 % dei pazienti trattati con ZALTRAP e nell'1,0 % dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Eventi tromboembolici venosi

Gli eventi tromboembolici venosi (ETV) includono la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare. Nello studio registrativo in pazienti con MCRC, si sono verificati eventi tromboembolici venosi nel 9,3% dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e nel 7,3 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Eventi tromboembolici venosi di grado 3-4 si sono verificati nel 7,9 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e nel 6,3 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Embolia polmonare si è verificata nel 4,6 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e nel 3,5 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Nei tre studi clinici di fase III controllati con placebo (popolazioni affette da carcinoma del colon-retto, pancreas e polmone), l'incidenza di eventi tromboembolici venosi (tutti i gradi) è stata del 7,1 % per i pazienti trattati con ZALTRAP e del 7,1 % per i pazienti trattati con placebo.

Proteinuria

Nello studio registrativo in pazienti con MCRC, è stata riportata proteinuria (confermata da dati clinici e di laboratorio) nel 62,2 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI rispetto al 40,7 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Proteinuria di grado 3-4 si è verificata nel 7,9% dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e nell'1,2 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Sindrome nefrosica si è verificata in 2 pazienti (0,5 %) trattati con ZALTRAP/FOLFIRI, rispetto a nessuno dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Ad un paziente trattato con ZALTRAP/FOLFIRI che presentava proteinuria e ipertensione è stata diagnosticata microangiopatia trombotica (MAT). Nei tre studi clinici di fase III controllati con placebo (popolazioni affette da carcinoma del colon-retto, pancreas e polmone), l'incidenza di sindrome nefrosica è stata dello 0,5 % per i pazienti trattati con ZALTRAP e dello 0,1 % per i pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Neutropenia e complicazioni neutropeniche

Nello studio registrativo in pazienti con MCRC, è stata riportata neutropenia (tutti i gradi) nel 67,8 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e nel 56,3 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Neutropenia di grado 3-4 è stata osservata nel 36,7 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e nel 29,5 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. La complicità neutropenica di grado 3-4 più comune è stata la comparsa di neutropenia febbrile nel 4,3 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI rispetto all'1,7 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Infezione/sepsi neutropenica di grado 3-4 si è verificata nell'1,5 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e nell'1,2 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni

Le infezioni si sono verificate con maggiore frequenza nei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI (46,2 %, tutti i gradi; 12,3 %, grado 3-4) rispetto ai pazienti trattati con placebo/FOLFIRI (32,7 %, tutti i gradi; 6,9 %, grado 3-4); tra di esse: infezione delle vie urinarie, infezione del tratto respiratorio superiore, nasofaringite, polmonite, infezione del sito del catetere e infezione dentali.

Diarrea e disidratazione

Nello studio registrativo in pazienti con MCRC, è stata riferita diarrea (tutti i gradi) nel 69,2 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e nel 56,5 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. È stata osservata disidratazione (tutti i gradi) nel 9,0 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e nel 3,0 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Diarrea di grado 3-4 è stata osservata nel 19,3 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI, rispetto al 7,8 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Disidratazione di grado 3-4 è stata riportata nel 4,3 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI, rispetto all'1,3 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni di ipersensibilità

Nello studio registrativo in pazienti con MCRC, si sono verificate reazioni di ipersensibilità grave nello 0,3 % dei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e nello 0,5 % dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI (vedere paragrafo 4.4).

Complicanze nel processo di cicatrizzazione delle ferite

Il trattamento con ZALTRAP è associato a potenziali complicanze nel processo di cicatrizzazione delle ferite (deiscenza della ferita, perdita sul sito di anastomosi). Nello studio registrativo in pazienti con MCRC sono state osservate complicanze in 3 pazienti (0,5 %) trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e in 5 pazienti (0,8 %) trattati con placebo/FOLFIRI. Complicanze di grado 3 sono state riportate in 2 pazienti (0,3 %) trattati con ZALTRAP/FOLFIRI e in nessuno dei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI. Nei tre studi clinici di fase III controllati con placebo (popolazioni affette da carcinoma del colon-retto, pancreas e polmone), l'incidenza di complicanze nel processo di cicatrizzazione delle ferite (tutti i gradi) è stata dello 0,5 % per i pazienti trattati con ZALTRAP e 0,4 % per i pazienti trattati con placebo. Complicanze nel processo di cicatrizzazione delle ferite (di grado 3-4) si sono verificate nello 0,2 % dei pazienti trattati con ZALTRAP e in nessuno dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Nello studio registrativo di fase III in pazienti con MCRC non è stata riportata PRES. In altri studi, è stata riportata PRES nei pazienti trattati con ZALTRAP sia in monoterapia (0,5 %) che in combinazione con altre chemioterapie (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse aggiuntive e anomalie dei valori di laboratorio verificatisi con una differenza di incidenza ≥ 5 % (tutti i gradi) nei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI rispetto a placebo/FOLFIRI

Le seguenti reazioni avverse e anomalie dei valori di laboratorio sono state riferite con una differenza ≥ 5 % (tutti i gradi) nei pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI rispetto a placebo/FOLFIRI (in ordine di frequenza decrescente): leucopenia (78,3 % vs 72,4 % tutti i gradi; 15,6 % vs 12,2 % gradi 3-4), aumento delle AST (57,5 % vs 50,2 % tutti i gradi; 3,1 % vs 1,7 % gradi 3-4), stomatite (50,1 % vs 32,9 % tutti i gradi; 12,8 % vs 4,6 % gradi 3-4), affaticamento (47,8 % vs 39,0 % tutti i gradi; 12,6 % vs 7,8 % grado 3-4), trombocitopenia (47,4 % vs 33,8 % tutti i gradi; 3,3 % vs 1,7 % gradi 3-4), aumento delle ALT (47,3 % vs 37,1 % tutti i gradi; 2,7 % vs 2,2 % gradi 3-4), anoressia (31,9 % vs 23,8 % tutti i gradi; 3,4 % vs 1,8 % grado 3-4), calo ponderale (31,9 % vs 14,4 % tutti i gradi; 2,6 % vs 0,8 % gradi 3-4), disfonia (25,4 % vs 3,3 % tutti i gradi; 0,5 % vs 0 gradi 3-4), cefalea (22,3 % vs 8,8 % tutti i gradi; 1,6 % vs 0,3 % gradi 3-4), astenia (18,3 % vs 13,2 % tutti i gradi; 5,1 % vs 3,0 % gradi 3-4), eritrodissestesie palmoplantari (11,0 % vs 4,3 % tutti i gradi; 2,8 % vs 0,5 % gradi 3-4) e iperpigmentazione cutanea (8,2 % vs 2,8 % tutti i gradi; 0 vs 0 gradi 3-4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza nei pazienti pediatrici non è stata valutata.

Altre popolazioni speciali

Anziani

Dei 611 pazienti trattati con ZALTRAP/FOLFIRI nello studio registrativo in pazienti affetti da MCRC, 172 (28,2 %) avevano un'età ≥ 65 e < 75 anni, e 33 (5,4 %) avevano un'età ≥ 75 anni. Gli anziani (≥ 65 anni) hanno maggiore probabilità di avere reazioni avverse. L'incidenza di diarrea, capogiro, astenia, calo ponderale e disidratazione è risultata maggiore del 5 % negli anziani rispetto ai pazienti più giovani. Gli anziani devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di diarrea e potenziale disidratazione (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Nei pazienti trattati con ZALTRAP, con insufficienza renale lieve al basale le reazioni avverse nei tre studi clinici di fase III, controllati con placebo (N = 352) sono risultate comparabili con quelle riportate nei pazienti senza insufficienza renale (N = 642). Con ZALTRAP è stato trattato un numero limitato di pazienti con insufficienza renale moderata/grave al basale (N = 49). In questi pazienti, gli eventi non renali sono risultati generalmente comparabili a quelli riportati nei pazienti senza

insufficienza renale, tranne la disidratazione (tutti i gradi) che si è verificata con incidenza superiore al 10 %.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine con attività terapeutica, ZALTRAP presenta un potenziale rischio di immunogenicità.

Nel complesso, in tutti gli studi di oncologia clinica, sia nei pazienti trattati con placebo che in quelli trattati con ZALTRAP è stata osservata un'incidenza simile di risposte anticorpali anti-farmaco a basso titolo (rispetto al basale) nel test ADA (rispettivamente 3,3 % e 3,8 %). In nessun paziente sono state individuate risposte anticorpali ad alto titolo all'aflibercept. Diciassette (17) pazienti trattati con ZALTRAP (1,6 %) e due (2) pazienti trattati con placebo (0,2 %) sono risultati positivi anche al test sugli anticorpi neutralizzanti. Nello studio registrativo nei pazienti con MCRC, sono state osservate risposte positive al test ADA a livelli superiori nei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI [18 / 526 (3,4 %)] rispetto al regime ZALTRAP/FOLFIRI [8 / 521 (1,5 %)]. Inoltre nello studio registrativo in pazienti con MCRC è stato rilevato un numero maggiore di risultati positivi al test per gli anticorpi neutralizzanti nei pazienti trattati con placebo/FOLFIRI [2 / 526 (0,38 %)] rispetto a quelli trattati con ZALTRAP/FOLFIRI [1 / 521 (0,19 %)]. Nei pazienti risultati positivi ai test di immunogenicità non è stato osservato alcun impatto sul profilo farmacocinetico di aflibercept.

In base ai risultati simili ottenuti con il test ADA nei pazienti trattati con placebo e in quelli trattati con ZALTRAP, è probabile che l'incidenza effettiva dell'immunogenicità di ZALTRAP sia sovrastimata.

I dati di immunogenicità sono fortemente dipendenti dalla sensibilità e dalla specificità del test. Inoltre, l'incidenza osservata della positività anticorpale nel test può essere influenzata da numerosi fattori come la gestione del campione, il momento della raccolta dei campioni, concomitanti medicinali e patologie sottostanti. Per questi motivi, il confronto tra l'incidenza degli anticorpi a ZALTRAP e l'incidenza degli anticorpi ad altri prodotti può essere fuorviante.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza della somministrazione di aflibercept a dosi superiori a 7 mg/kg ogni 2 settimane o 9 mg / kg ogni 3 settimane. Le reazioni avverse più comunemente osservate a tali dosi sono risultate analoghe a quelle osservate alla dose terapeutica.

Non esistono antidoti specifici al sovradosaggio di ZALTRAP. I casi di sovradosaggio devono essere gestiti con misure di supporto appropriate, soprattutto per quanto riguarda il monitoraggio e il trattamento dell'ipertensione e della proteinuria. Il paziente deve rimanere sotto stretta supervisione medica al fine di monitorare eventuali reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX44

Meccanismo d'azione

Il fattore di crescita A e B dell'endotelio vascolare (VEGF-A, VEGF-B) ed il fattore di crescita placentare (PlGF) fanno parte della famiglia dei fattori angiogenici VEGF che possono agire da

potenti fattori mitogeni, chemiotattici e di regolazione della permeabilità vascolare per le cellule endoteliali. L'azione del VEGF-A si esplica tramite due recettori tirosin-chinasici (VEGFR-1 e VEGFR-2), presenti sulla superficie delle cellule endoteliali. Il PlGF e il VEGF-B si legano soltanto al VEGFR-1, che è presente anche sulla superficie dei leucociti. L'eccessiva attivazione di questi recettori da parte del VEGF-A può comportare una neovascolarizzazione patologica ed una accentuata permeabilità vascolare. Anche il PlGF è coinvolto nella neovascolarizzazione patologica e nel reclutamento di cellule infiammatorie nei tumori.

Aflibercept, conosciuto in letteratura anche come VEGF TRAP, è una proteina di fusione ricombinante costituita dalle porzioni di legame con il VEGF dei domini extracellulari dei recettori umani del VEGF 1 e 2 fusi con la porzione Fc dell'IgG1 umana. Aflibercept viene prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) K-1 in un sistema di espressione di mammifero.

Aflibercept è una glicoproteina dimerica con peso molecolare della porzione proteica pari a 97 kilodalton (kDa) contenente una glicosilazione, che costituisce un ulteriore 15 % della massa molecolare totale, risultando quindi un peso molecolare complessivo di 115 kDa.

Aflibercept funge da recettore solubile di captazione che lega, con un'affinità maggiore di quella dei recettori nativi, il VEGF-A ed anche i ligandi correlati PlGF e VEGF-B. Agendo come ligando trappola, aflibercept impedisce il legame dei ligandi endogeni ai corrispondenti recettori nativi con conseguente blocco dei segnali mediati dai recettori stessi.

Aflibercept impedisce l'attivazione dei recettori del VEGF e la proliferazione delle cellule endoteliali, inibendo in tal modo la crescita di nuovi vasi in grado di fornire ossigeno e sostanze nutritive ai tumori.

Aflibercept si lega al VEGF-A umano (costante di dissociazione di equilibrio K_D di 0,5 pM per il VEGF-A₁₆₅ e 0,36 pM per il VEGF-A₁₂₁), al PlGF umano (K_D di 39 pM per la PlGF-2) e al VEGF-B umano (K_D di 1,92 pM) per formare un complesso inerte, stabile e privo di attività biologica rilevabile.

Effetti farmacodinamici

La somministrazione di aflibercept nei topi con tumori xenotrapiantati o allotrapiantati ha inibito la crescita di vari tipi di tumore.

Efficacia e sicurezza clinica

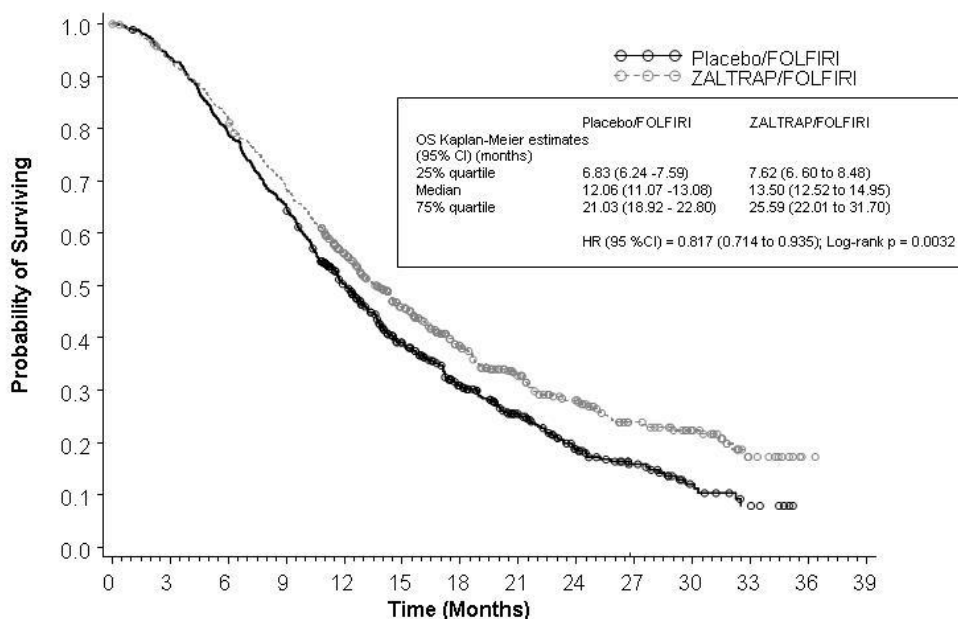
L'efficacia e la sicurezza di ZALTRAP sono state valutate in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico precedentemente sottoposti a trattamento a base di oxaliplatino in combinazione o meno con bevacizumab. Complessivamente sono stati randomizzati nello studio 1226 pazienti (randomizzazione 1:1) ai quali è stato somministrato ZALTRAP (N = 612; 4 mg / kg in infusione endovenosa di 1 ora al giorno 1) o placebo (N = 614) in combinazione con 5-fluouracile ed irinotecan [FOLFIRI: irinotecan 180 mg / m² in infusione endovenosa di 90 minuti e acido folinico (racemo DL) 400 mg / m² in infusione endovenosa di 2 ore somministrati contemporaneamente al giorno 1 del ciclo utilizzando un deflussore a Y, seguiti da 5-FU 400 mg / m² in bolo endovenoso, seguiti da 5-FU 2400 mg / m² in infusione endovenosa continua di 46 ore. I cicli di trattamento in entrambi i gruppi sono stati ripetuti ogni due settimane. I pazienti sono stati trattati fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS). L'attribuzione del trattamento mediante randomizzazione è stata stratificata in base al *performance status* ECOG (0 vs 1 vs 2) e alla precedente terapia con bevacizumab (sì vs no).

Le caratteristiche demografiche erano ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento (età, razza, *performance status* ECOG e precedente trattamento con bevacizumab). L'età mediana dei 1226 pazienti randomizzati nello studio era di 61 anni, il 58,6% era di sesso maschile, il 97,8 % presentava uno *performance status* (PS) ECOG basale di 0 o 1 mentre il 2,2 % presentava *performance status* (PS) ECOG di 2. Tra i 1226 pazienti randomizzati, l'89,4% e il 90,2 % dei soggetti trattati rispettivamente con regimi di placebo/FOLFIRI e ZALTRAP/FOLFIRI erano stati sottoposti a

precedente chemioterapia a base di oxaliplatino. Circa il 10% dei pazienti inclusi (il 10,4 % e il 9,8 % dei pazienti trattati rispettivamente con placebo/FOLFIRI e ZALTRAP/FOLFIRI) avevano ricevuto una precedente chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino ed avevano avuto una recidiva di malattia entro sei mesi dal completamento del trattamento adiuvante. A 373 pazienti (30,4 %) la precedente chemioterapia a base di oxaliplatino era stata somministrata in combinazione con bevacizumab.

Nella figura 1 e nella tabella 2 sono riepilogati i risultati di efficacia complessiva relativi al regime ZALTRAP/FOLFIRI rispetto al regime placebo/FOLFIRI.

Figura 1 – Sopravvivenza globale (mesi) – Curve di Kaplan-Meier per gruppo di trattamento – Popolazione ITT



Number at Risk		Time (Months)					
		0	3	6	9	12	15
Placebo	614	485	286	131	51	14	
ZALTRAP	612	498	311	148	75	33	
Survival Probability (%)							
Placebo		79.1	50.3	30.9	18.7	12.0	
ZALTRAP		81.9	56.1	38.5	28.0	22.3	

Tabella 2 - Endpoint primario di efficacia^a – Popolazione ITT

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
OS		
Numero di decessi, n (%)	460 (74,9%)	403 (65,8%)
Sopravvivenza globale mediana (95% IC) (mesi)	12,06 (11,07- 13,08)	13,50 (12,52- 14,95)
Rapporto di rischio stratificato (HR) (95% IC)	0,817 (0,714 - 0,935)	
Valore p di log-rank test stratificato	0,0032	
PFS^b		
Numero di eventi, n (%)	454 (73,9%)	393 (64,2%)
PFS mediana (95% IC) (mesi)	4,67 (4,21 - 5,36)	6,90 (6,51 - 7,20)
Rapporto di rischio stratificato (HR) (95% IC)	0,758 (0,661 - 0,869)	
Valore p di log-rank test stratificato	0,00007	
Percentuale di risposte obiettive (CR+PR) (95% IC) (%) ^c	11,1 (8,5 - 13,8)	19,8 (16,4 - 23,2)
Valore p di test Cochran-Mantel-Haenszel stratificato	0,0001	

^a Stratificato in base al *performance status* ECOG (0 o 1 o 2) e alla precedente terapia con bevacizumab (sì o no).

^b PFS (in base alla valutazione del comitato di revisione indipendente IRC = Independent Review Committee): soglia di significatività fissata su 0,0001

^c Percentuale di risposte obiettive valutata dall'IRC

Sono state effettuate analisi della OS e della sopravvivenza libera da progressione (PFS) in base ai fattori di stratificazione. Con il regime di ZALTRAP/FOLFIRI nei pazienti precedentemente trattati con bevacizumab è stato osservato un effetto del trattamento inferiore, in valore assoluto, su OS rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto bevacizumab precedentemente, senza alcuna evidenza di eterogeneità nell'effetto del trattamento (test di interazione non significativo). Nella tabella 3 sono riepilogati i risultati in base alla precedente esposizione al trattamento con bevacizumab.

Tabella 3 - OS e PFS in base alla precedente esposizione al trattamento con bevacizumab^a –
Popolazione ITT

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
OS		
Pazienti precedentemente trattati con bevacizumab (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
OS mediana (95 % IC) (mesi)	11,7 (9,96 - 13,77)	12,5 (10,78 - 15,47)
Rapporto di rischio (HR) (95% IC)	0,862 (0,676 - 1,100)	
Pazienti non precedentemente trattati con bevacizumab (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
OS mediana (95 % IC) (mesi)	12,4 (11,17 - 13,54)	13,9 (12,72 - 15,64)
Rapporto di rischio (HR) (95% IC)	0,788 (0,671 - 0,925)	
Sopravvivenza libera da progressione		
Pazienti precedentemente trattati con bevacizumab (n (%))	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)
PFS mediana (95% IC) (mesi)	3,9 (3,02 - 4,30)	6,7 (5,75 - 8,21)
Rapporto di rischio (HR) (95% IC)	0,661 (0,512 - 0,852)	
Pazienti non precedentemente trattati con bevacizumab (n (%))	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)
PFS mediana (95% IC) (mesi)	5,4 (4,53 - 5,68)	6,9 (6,37 - 7,20)
Rapporto di rischio (HR) (95% IC)	0,797 (0,679 - 0,936)	

^a Determinati secondo IVRS (Interactive Voice Response System)

È stata inoltre eseguita un'analisi di OS e PFS in base al *performance status* ECOG. Il rapporto di rischio (95 % IC) della sopravvivenza globale è stato di 0,77 (0,64 - 0,93) per il *performance status* ECOG 0 e di 0,87 (0,71 - 1,06) per il *performance status* ECOG 1. Il rapporto di rischio (95 % IC) della sopravvivenza libera da progressione è stato di 0,76 (0,63 - 0,91) per il *performance status* ECOG 0 e di 0,75 (0,61 - 0,92) per il *performance status* ECOG 1.

Nella tabella 4 sono riepilogate le analisi *post-hoc*, per i sottogruppi di pazienti precedentemente trattati o meno con bevacizumab, che vedono l'esclusione dei pazienti andati in progressione durante o entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante.

Tabella 4 –Analisi *Post-hoc* con esclusione dei pazienti con terapia adiuvante^{a,b}

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Pazienti precedentemente trattati con bevacizumab ad esclusione dei pazienti trattati solo con terapia adiuvante (n (%))	179 (32,5 %)	177 (32,1 %)
OS mediana (95 % IC) (mesi)	11,7 (9,66 - 13,27)	13,8 (11,01 -15,87)
Rapporto di rischio (HR) (95 % IC)	0,812 (0,634 - 1,042)	
PFS mediana (95% IC) (mesi)	3,9 (3,02 - 4,30)	6,7 (5,72 - 8,21)
Rapporto di rischio (HR) (95 % IC)	0,645 (0,498 -0,835)	
Pazienti non precedentemente trattati con bevacizumab esclusi i pazienti trattati con solo terapia adiuvante (n (%))	371 (67,5 %)	375 (67,9 %)
Sopravvivenza globale mediana (95 % IC) (mesi)	12,4 (11,17 -13,54)	13,7 (12,71 -16,03)
Rapporto di rischio (95 % IC)	0,766 (0,645 -0,908)	
PFS mediana (95 % IC) (mesi)	5,3 (4,50 -5,55)	6,9 (6,24 - 7,20)
Rapporto di rischio (95 % IC)	0,777 (0,655 - 0,921)	

^a Determinati secondo IVRS (Interactive Voice Response System)

OS^b La OS nella popolazione ITT, ad esclusione dei pazienti andati in progressione durante o entro 6 mesi del completamento della terapia adiuvante, ha dimostrato un rapporto di rischio (HR) (95 % IC) di 0,78 (0,68 - 0,90) [OS mediana (95 % IC) con placebo/FOLFIRI 11,9 mesi (10,88 - 13,01) e con ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 mesi (12,68 - 15,44)]

Ulteriori analisi di sottogruppi sulla sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione definiti in base all'età (< 65; ≥ 65), sesso, presenza di sole metastasi epatiche, episodi pregressi di ipertensione e numero di organi interessati, hanno evidenziato un effetto terapeutico a favore del regime ZALTRAP/FOLFIRI rispetto al regime di placebo/FOLFIRI.

Nell'analisi di sottogruppo della sopravvivenza globale nei pazienti con età < 65 anni e in quelli con età ≥ 65 anni trattati con ZALTRAP/FOLFIRI è stato osservato un beneficio coerente con quello osservato nella popolazione complessiva.

Nello studio VELOUR sono state effettuate analisi esplorative dei marcatori biologici, incluse analisi dello stato mutazionale di RAS in 482 dei 1226 pazienti (n= 240 aflibercept; 242 placebo). In pazienti con tumori RAS wild type, il Rapporto di Rischio (HR) (IC 95 %) per la OS era 0,7 (0,5-1,0), con una OS mediana rispettivamente di 16,0 e 11,7 mesi per i pazienti trattati con aflibercept e per quelli trattati con placebo.

I dati corrispondenti in pazienti con tumore RAS mutato hanno dimostrato un HR per la OS di 0,9 (0,7 – 1,2), con una OS mediana rispettivamente di 12,6 e 11,2 mesi per il gruppo trattato con aflibercept e quello trattato con placebo. Questi dati sono esploratori ed il test di interazione statistica era non significativo (mancanza di evidenza di eterogeneità nell'effetto del trattamento fra i sottogruppi RAS wild type e RAS mutato).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di condurre studi su ZALTRAP nell'adenocarcinoma del colon-retto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche descritte di seguito derivano in gran parte dall'analisi farmacocinetica di popolazione, con dati riguardanti 1507 pazienti affetti da vari tipi di neoplasie avanzate.

Assorbimento

Nei modelli tumorali preclinici, le dosi di aflibercept biologicamente attive correlavano con quelle necessarie per produrre concentrazioni circolanti di aflibercept in forma libera superiori a quelle di aflibercept in forma legata al VEGF. Le concentrazioni circolanti di aflibercept legato al VEGF aumentano con la dose di aflibercept, fino a quando la maggior parte di VEGF disponibile viene legato. Ulteriori aumenti della dose di aflibercept hanno determinato aumenti nelle concentrazioni circolanti di aflibercept in forma libera che correlano con la dose e soltanto piccoli ulteriori aumenti nella concentrazione di aflibercept in forma legata al VEGF.

ZALTRAP viene somministrato ai pazienti con una dose di 4 mg/kg per via endovenosa ogni due settimane, a questa dose il livello di aflibercept circolante in forma libera supera quello di aflibercept in forma legata al VEGF.

Al regime di dose raccomandato di 4 mg/kg ogni due settimane, le concentrazioni di aflibercept in forma libera erano vicine a quelle raggiunte allo steady state entro il secondo ciclo di trattamento, essenzialmente senza accumulo (rapporto di accumulo di 1,2 allo steady state rispetto alla prima somministrazione).

Distribuzione

Il volume di distribuzione di aflibercept in forma libera allo steady state è di circa 8 litri.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi sul metabolismo di aflibercept poiché si tratta di una proteina. Si presume che aflibercept venga degradato in peptidi più piccoli e singoli amminoacidi.

Eliminazione

Aflibercept in forma libera viene eliminato principalmente tramite il legame al VEGF endogeno, in modo da formare un complesso inattivo stabile. Al pari di altre grosse proteine, si presume che l'eliminazione di aflibercept in forma libera o legata avvenga più lentamente tramite meccanismi biologici diversi, quali il catabolismo proteolitico.

A dosi maggiori di 2 mg / kg, l'eliminazione di aflibercept in forma libera è di 1,0 L/giorno con una emivita terminale di 6 giorni.

Le proteine ad alto peso molecolare non vengono eliminate per via renale; per tale motivo, si presume che l'eliminazione renale di aflibercept sia minima.

Linearità/Non linearità

In base alla distribuzione del farmaco target-mediata, aflibercept in forma libera mostra tempi di eliminazione (non lineare) più rapidi a dosi inferiori a 2 mg / kg, probabilmente a causa della capacità di legame ad alta affinità di aflibercept al VEGF endogeno. L'eliminazione lineare osservata nell'intervallo di dose compreso tra 2 e 9 mg / kg è probabilmente dovuta a meccanismi biologici di eliminazione non saturabili, quali il catabolismo proteico.

Altre popolazioni speciali

Anziani

L'età non influenza la farmacocinetica di aflibercept in forma libera.

Razza

Non sono stati identificati effetti dovuti alla razza nella popolazione analizzata.

Sesso

Il sesso è la covariata più significativa che spiega la variabilità interindividuale dell'eliminazione e del volume di aflibercept in forma libera, con un'eliminazione più alta del 15,5 % e un volume di distribuzione più alto del 20,6 % nei maschi rispetto alle femmine. Tali differenze non influiscono sull'esposizione derivata dalla dose calcolata in base al peso; pertanto, non sono richieste modifiche della dose a seconda del sesso.

Peso

Il peso ha influito sull'eliminazione e il volume di distribuzione di aflibercept in forma libera determinando un aumento dell'esposizione ad aflibercept del 29 % nei pazienti di peso ≥ 100 kg.

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi formali con ZALTRAP nei pazienti con insufficienza epatica. In un'analisi farmacocinetica di popolazione con dati riguardanti 1507 pazienti affetti da vari tipi di neoplasie avanzate trattati con ZALTRAP con o senza chemioterapia, 63 pazienti con insufficienza epatica lieve (bilirubina totale $> 1,0 \times -1,5 \times$ ULN e qualunque valore di AST) e 5 pazienti con insufficienza epatica moderata (bilirubina totale $> 1,5 \times -3 \times$ ULN e qualunque valore di AST) sono stati trattati con ZALTRAP. Nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata, non è stato rilevato alcun effetto sull'eliminazione di aflibercept. Non sono disponibili dati relativi a pazienti con insufficienza epatica grave (bilirubina totale $> 3 \times$ ULN e qualunque valore di AST).

Insufficienza renale

Non sono stati condotti studi formali con ZALTRAP nei pazienti con insufficienza renale. È stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione con dati riguardanti 1507 pazienti affetti da vari tipi di neoplasie avanzate trattati con ZALTRAP con o senza chemioterapia. Tale popolazione comprendeva 549 pazienti con insufficienza renale lieve (CL_{CR} tra 50-80 ml / min), 96 pazienti con insufficienza renale moderata (CL_{CR} tra 30-50 ml / min) e 5 pazienti con insufficienza renale grave ($CL_{CR} < 30$ ml / min). L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente significative nell'eliminazione o nell'esposizione sistemica (AUC) di aflibercept in forma libera nei pazienti con insufficienza renale moderata e lieve alla dose di 4 mg/kg di ZALTRAP rispetto alla popolazione complessiva studiata. Non è possibile trarre conclusioni riguardo ai pazienti con insufficienza renale grave a causa della disponibilità di dati molto limitata. Nei pochi pazienti affetti da insufficienza renale grave, l'esposizione al medicinale è stata analoga a quella osservata nei pazienti con funzionalità renale normale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia e farmacologia animale

La somministrazione endovenosa settimanale/bisettimanale di aflibercept nei macachi cinomolgi per un massimo di 6 mesi ha determinato modifiche a livello di ossa (effetti sulla fisi e sullo scheletro assile e appendicolare), cavità nasale, reni, ovaie e ghiandole surrenali. La maggior parte dei rilevamenti relativi ad aflibercept si sono evidenziati alla dose minima testata corrispondente ad una esposizione plasmatica vicina a quella osservata nei pazienti trattati con la dose terapeutica. La maggior parte degli effetti indotti da aflibercept, ad eccezione di quelli riguardanti scheletro e cavità nasali, sono risultati reversibili dopo un periodo di sospensione di 5 mesi della somministrazione del medicinale. La maggior parte degli effetti è stata associata all'attività farmacologica di aflibercept.

La somministrazione di aflibercept ha determinato un ritardo della cicatrizzazione nei conigli. Nei modelli di lesione cutanea escissionale e incisionale a tutto spessore, la somministrazione di aflibercept ha ridotto la risposta fibrotica, la neovascolarizzazione, l'iperplasia/ri-epitelializzazione epidermica e l'elasticità. Aflibercept ha causato un aumento della pressione sanguigna nei roditori normotesi.

Carcinogenesi e mutagenesi

Non sono stati condotti studi per la valutazione della cancerogenicità o mutagenicità di aflibercept.

Compromissione della fertilità

Non sono stati condotti studi specifici di valutazione degli effetti generati da aflibercept sulla fertilità degli animali.

Tuttavia, i risultati di uno studio di tossicità a dosi ripetute dimostrerebbero il rischio potenziale che aflibercept possa compromettere le funzioni riproduttive e la fertilità. Nelle femmine di macachi cinomolgi in età riproduttiva è stata evidenziata una inibizione della funzionalità ovarica e della

crescita follicolare. È stata inoltre rilevata la perdita del ciclo mestruale in questi animali. Nei maschi di macachi cinomolghi in età riproduttiva sono stati osservati una riduzione della motilità degli spermatozoi e un aumento dell'incidenza di anomalie morfologiche degli spermatozoi. Non sono stati identificati i limiti di esposizione oltre i quali tali effetti si possono verificare nei pazienti. Gli effetti in questione sono risultati pienamente reversibili entro un periodo di 8-18 settimane dall'ultima iniezione.

Tossicologia riproduttiva e dello sviluppo

È stata dimostrata l'embriotossicità e teratogenicità di aflibercept somministrato per via endovenosa a conigli gravidi effettuata ogni 3 giorni durante il periodo di organogenesi (dal 6° al 18° giorno di gestazione) con dosi approssimativamente da 1 a 15 volte superiori alle dosi di 4 mg / kg ogni 2 settimane usata nell'uomo. Tra gli effetti osservati si annoverano diminuzione del peso corporeo materno, maggior numero di riassorbimenti fetali e maggiore incidenza di malformazioni fetali esterne, viscerali e scheletriche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio cloruro
Sodio citrato diidrato
Acido citrico monoidrato
Polisorbato 20
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio idrossido e/o acido cloridrico (per la correzione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o solventi ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni

Dopo la diluizione nella sacca per infusione

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica della soluzione pronta per un periodo di 24 ore a 2-8 °C e 8 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione della soluzione pronta rientrano nella responsabilità di chi lo utilizza e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8 °C, tranne nel caso in cui la diluizione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 - 8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- 4 ml di concentrato in flaconcino di vetro borosilicato trasparente (tipo I) da 5 ml sigillato mediante tappo flangiato con cappuccio flip-off, sigillato da un dischetto di rivestimento. Confezione da 1 o 3 flaconcini.
- 8 ml di concentrato in flaconcino di vetro borosilicato trasparente (tipo I) da 10 ml sigillato mediante tappo flangiato con cappuccio flip-off, sigillato da un dischetto di rivestimento. Confezione da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ZALTRAP è un concentrato sterile, privo di conservanti e non pirogeno; pertanto, la soluzione per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario con l'adozione di procedure di manipolazione sicure e tecniche asettiche.

Deve essere prestata cautela durante la manipolazione di ZALTRAP, considerando l'uso di dispositivi di contenimento, dispositivi di protezione individuale (ad esempio, guanti) e procedure di preparazione.

Preparazione della soluzione per infusione

- Esaminare visivamente il flaconcino di ZALTRAP prima dell'uso. La soluzione concentrata deve apparire limpida e priva di particelle.
- In base alla dose richiesta per il paziente, prelevare il volume necessario di concentrato ZALTRAP dal flaconcino. La preparazione della soluzione di infusione potrebbe richiedere l'utilizzo di più flaconcini.
- Diluire fino al volume di somministrazione richiesto con una soluzione di sodio cloruro 9 mg / ml (0,9 %) o una soluzione per infusione di glucosio al 5 %. La concentrazione della soluzione finale di ZALTRAP per infusione endovenosa deve essere mantenuta tra 0,6 mg/ml e 8 mg / ml di aflibercept.
- Devono essere utilizzate sacche per infusione DEHP in PVC o sacche per infusione in poliolefine.
- La soluzione diluita deve essere esaminata visivamente per verificare l'eventuale presenza di particelle e cambiamento di colore prima di procedere alla somministrazione. Se si osserva la presenza di particelle o cambiamento di colore, scartare la soluzione ricostituita.
- ZALTRAP è in flaconcini monouso. Non perforare nuovamente il flaconcino dopo la perforazione iniziale. Le quantità di concentrato non utilizzate devono essere eliminate.

Somministrazione della soluzione per infusione

Le soluzioni diluite di ZALTRAP devono essere somministrate mediante set di infusione dotati di filtro di polietersulfone da 0,2 micron.

I set di infusione devono essere composti da uno dei materiali seguenti:

- cloruro di polivinile (PVC) contenente di (2-etilesile) ftalato (DEHP)
- PVC privo di DEHP contenente tri-(2-etilesil)trimellitato (TOTM)
- polipropilene
- PVC con rivestimento interno in polietilene
- poliuretano

I filtri fabbricati in fluoruro polivinilico (PVDF) o in nylon non devono essere usati.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 Febbraio 2013
Data dell'ultimo rinnovo: 21 Settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR), e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZALTRAP 25 mg / ml concentrato per soluzione per infusione
aflibercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

1 flaconcino da 4 ml contiene 100 mg di aflibercept (25 mg / ml).
1 flaconcino da 8 ml contiene 200 mg di aflibercept (25 mg / ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Inoltre contiene saccarosio, sodio cloruro, sodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 20, sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio idrossido e/o acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

100 mg /4 ml
1 flaconcino
3 flaconcini

200 mg / 8 ml
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Flaconcino monodose

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Solo per uso endovenoso. Usare solo dopo la diluizione.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARI(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

Validità dopo la diluizione: vedere il foglio illustrativo

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTATURA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ZALTRAP 25 mg / ml concentrato sterile
afibercept
Solo per uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

100 mg /4 ml
200 mg /8 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

ZALTRAP 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione aflibercept

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo o di fornirlo in futuro ad altri operatori sanitari.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ZALTRAP e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ZALTRAP
3. Come viene somministrato ZALTRAP
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ZALTRAP
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ZALTRAP e a cosa serve

Cos'è ZALTRAP e come agisce

ZALTRAP contiene il principio attivo aflibercept, una proteina che agisce impedendo lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni all'interno del tumore. Per poter crescere, il tumore necessita di sostanze nutritive e ossigeno presenti nel sangue. Impedendo lo sviluppo dei vasi sanguigni, ZALTRAP contribuisce a fermare o a rallentare la crescita del tumore.

A cosa serve ZALTRAP

ZALTRAP è un medicinale usato negli adulti per trattare il cancro del colon e del retto (parti dell'intestino crasso) in stadio avanzato. Viene somministrato con altri medicinali chiamati "chemioterapia", comprendenti il "5-fluorouracile", "acido folinico" e "irinotecan".

2. Cosa deve sapere prima di prendere ZALTRAP

Non usi ZALTRAP

- se è allergico ad aflibercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- negli occhi perché potrebbe provocare gravi lesioni.

Legga anche il foglio illustrativo degli altri medicinali ("chemioterapia") compresi nel trattamento, per stabilire se sono adatti alle sue esigenze. In caso di dubbi, chieda al medico, al farmacista o all'infermiere se sussistono altri motivi per cui non può usare questi medicinali.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere ZALTRAP e durante il trattamento nei seguenti casi:

- se nota sanguinamento durante o dopo il trattamento (vedere paragrafo 4) o se prova sensazioni di estrema stanchezza, debolezza, capogiri o cambiamento della colorazione delle feci; in caso di sanguinamento eccessivo, il medico interromperà il trattamento con ZALTRAP, in quanto ZALTRAP può aumentare il rischio di sanguinamento.

- ha problemi alla bocca o ai denti, come ad esempio un cattivo stato di salute dentale, malattie delle gengive, o è stata pianificata un'estrazione dentale e soprattutto se in precedenza è stato trattato con un bifosfonato (medicinale usato per trattare o prevenire i disturbi delle ossa). Un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola e della mascella) è stato riportato nei pazienti oncologici trattati con ZALTRAP. È consigliabile eseguire un controllo odontoiatrico prima di iniziare il trattamento con ZALTRAP. Durante il trattamento con ZALTRAP, è importante mantenere una buona igiene orale (con regolare lavaggio dei denti) e sottoporsi regolarmente a controlli odontoiatrici. Se utilizza protesi dentali è necessario assicurarsi che queste aderiscano correttamente. Se in precedenza ha utilizzato o sta utilizzando anche bifosfonati per via endovenosa, i trattamenti odontoiatrici o la chirurgia odontoiatrica (ad esempio estrazioni dentarie) devono essere evitati. Informi il medico di qualunque trattamento odontoiatrico e informi anche il dentista che è in trattamento con ZALTRAP. Si rivolga al medico e al dentista immediatamente, durante e dopo il trattamento con ZALTRAP, se si verificassero problemi a livello della bocca o dei denti, come tentennamento dei denti, dolore o gonfiore, mancata guarigione di escoriazioni o secrezioni, in quanto potrebbero rappresentare segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.
- se è affetto da malattie con infiammazione dell'intestino, come nei casi di infezione di una sezione delle pareti intestinali (detta anche "diverticolite"), ulcera gastrica o colite; ZALTRAP può aumentare il rischio di perforazione delle pareti intestinali. Se questo si verifica, il medico interromperà il trattamento con ZALTRAP.
- se ha "fistole", ossia una comunicazione patologica di forma tubulare tra organi interni e cute o altri tessuti. Se sviluppa tali comunicazioni patologiche durante la terapia, il medico interromperà il trattamento con ZALTRAP.
- se soffre di pressione sanguigna alta. Zaltrap può aumentare la pressione sanguigna (vedere paragrafo 4), pertanto è possibile che il medico debba monitorare la pressione sanguigna e modificare la terapia per il controllo della pressione sanguigna o la dose di ZALTRAP. È quindi essenziale informare il medico, il farmacista o l'infermiere se è affetto da problemi cardiaci, in quanto l'aumento della pressione sanguigna può peggiorarli.
- Se ha o ha avuto un aneurisma (dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno.
- se ha fiato corto (dispnea) quando fa esercizi fisici o quando si sdraia, stanchezza eccessiva o gonfiore alle gambe che possono essere segni di insufficienza cardiaca.
- se nota i sintomi di un coagulo di sangue (vedere paragrafo 4). I sintomi di un coagulo di sangue possono variare a seconda della sede in cui si verifica (ad esempio: polmoni, gambe, cuore o cervello), ma possono includere sintomi come dolore toracico, tosse, fiato corto o difficoltà nella respirazione. Altri sintomi includono gonfiore di una o entrambe le gambe, dolore o indolenzimento di una o entrambe le gambe, alterazioni nella colorazione e nel calore della cute delle gambe interessate o visibilità delle vene. Può inoltre manifestarsi un improvviso intorpidimento o sensazione di debolezza al viso, alle braccia o alle gambe. Altri sintomi possono includere confusione mentale, problemi di vista, di deambulazione, coordinamento o equilibrio, problemi nel parlare o linguaggio confuso. Se ha tali sintomi, contatti immediatamente il medico, il quale tratterà i sintomi e interromperà la terapia con ZALTRAP.
- se ha problemi renali (proteine nelle urine); il medico monitorerà la funzionalità renale e potrebbe dover modificare la dose di ZALTRAP.
- se la conta dei globuli bianchi è troppo bassa. Zaltrap può ridurre il numero di globuli bianchi nel sangue, pertanto il medico monitorerà la conta dei globuli bianchi e potrà prescrivere ulteriori medicinali per aumentare la quantità di globuli bianchi. Se la conta di globuli bianchi è bassa, il medico potrà decidere di posticipare il trattamento.

- se presenta una forma grave o duratura di diarrea, ha nausea o vomito; tali condizioni possono causare una forte perdita di liquidi corporei (ossia, "disidratazione"). Il medico può decidere di prescrivere altri medicinali e/o la somministrazione di liquidi per via endovenosa;
- se ha avuto allergie; il trattamento con ZALTRAP può provocare gravi reazioni allergiche (vedere paragrafo 4). È possibile che il medico debba trattare la reazione allergica o interrompere il trattamento con ZALTRAP.
- se ha subito l'estrazione di un dente o qualsiasi tipo di intervento chirurgico nelle ultime 4 settimane o se prevede di sottoporsi a un intervento odontoiatrico o medico, oppure presenta ferite post-chirurgiche non ancora guarite. Il medico sospenderà temporaneamente il trattamento prima e dopo l'intervento chirurgico.
- se ha crisi convulsive; se nota variazioni nelle capacità visive o confusione, il medico potrà interrompere il trattamento con ZALTRAP.
- se ha un'età pari o superiore a 65 anni e ha diarrea, capogiri, debolezza, perdita di peso o grave perdita di liquidi corporei (ossia "disidratazione"). Il medico dovrà monitorarla attentamente.
- se il livello delle attività quotidiane risulta limitato o peggiorato durante il trattamento. Il medico dovrà monitorarla attentamente.

Se una o più delle suddette condizioni la riguardano (o in caso di dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere ZALTRAP e durante il trattamento.

Durante il trattamento il medico eseguirà una serie di test per monitorare le funzioni del suo organismo e valutare gli effetti del medicinale. I test possono includere l'analisi del sangue e delle urine, radiografie e altre tecniche di scansione e/o altri test.

ZALTRAP viene somministrato mediante fleboclisi (infusione) in vena ("per via endovenosa") nel trattamento delle forme avanzate di cancro del colon o del retto. ZALTRAP non deve essere iniettato negli occhi perché potrebbe provocare gravi lesioni.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è per bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto la sicurezza e i benefici derivanti dall'uso di ZALTRAP nei bambini e negli adolescenti non sono stati dimostrati.

Altri medicinali e ZALTRAP

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, se ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questa raccomandazione riguarda anche i medicinali ottenuti senza prescrizione o i medicinali a base di erbe.

Gravidanza, allattamento e fertilità

ZALTRAP non deve essere utilizzato durante la gravidanza, tranne nel caso in cui insieme al medico non decida che i vantaggi del trattamento siano maggiori dei possibili rischi per lei o per il feto.

Le pazienti in età fertile devono adottare metodi di contraccezione efficaci (vedere paragrafo "Contraccezione" di seguito, per i dettagli sulla contraccezione maschile e femminile). Questo medicinale può essere nocivo per il feto poiché può impedire la formazione di nuovi vasi sanguigni.

Se sta allattando con latte materno, contatti il medico prima di assumere questo medicinale, in quanto non è noto se il medicinale possa passare nel latte materno.

ZALTRAP può produrre effetti nocivi sulla fertilità maschile e femminile. Se intende avere figli, contatti il medico.

Contracezione

I pazienti e le pazienti in età fertile devono adottare metodi di contraccezione efficaci:

- durante il trattamento con ZALTRAP, e
- per almeno 6 mesi dall'ultima dose del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Potrebbe avere effetti indesiderati che possono ridurre le capacità visive, di concentrazione e di reazione. Se ciò accade, non guidi veicoli né utilizzi utensili o macchinari.

ZALTRAP contiene sodio

Questo medicinale contiene fino a 22 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale a 1,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come viene somministrato ZALTRAP

ZALTRAP viene somministrato da un medico o da un infermiere esperto nell'uso della "chemioterapia". La somministrazione avviene mediante fleboclisi (infusione) in vena ("per via endovenosa"). ZALTRAP non deve essere iniettato negli occhi perché potrebbe provocare gravi lesioni.

Prima della somministrazione, è necessario diluire il medicinale. In questo foglio, i medici, gli infermieri e i farmacisti possono trovare informazioni pratiche per la manipolazione e la somministrazione di ZALTRAP.

Quantità e frequenza del trattamento

- La fleboclisi (infusione) dura circa un'ora.
- Le verrà somministrata un'infusione ogni 2 settimane.
- La dose raccomandata è di 4 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo. Il medico determinerà la giusta dose.
- Il medico stabilirà la frequenza di somministrazione del medicinale e l'eventuale necessità di modificare la dose.

ZALTRAP viene somministrato con altri medicinali per chemioterapia, comprendenti "5-fluorouracile", "acido folinico" e "irinotecan". Il medico determinerà la dose appropriata per questi altri medicinali chemioterapici.

Il trattamento proseguirà fino a quando il medico riterrà che ci sia un beneficio e l'entità degli effetti indesiderati resta accettabile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati elencati qui sotto si sono manifestati nei casi in cui ZALTRAP è stato utilizzato insieme alla chemioterapia.

Effetti indesiderati gravi

Se nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi, contatti immediatamente il medico al fine di ricevere un trattamento medico urgente:

- **Sanguinamento: Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10) - Include il sanguinamento dal naso o anche l'eventuale emorragia grave nell'intestino o in altre parti del corpo, con conseguente rischio di morte. I sintomi possono includere sensazione di estrema stanchezza, debolezza e/o capogiri o alterazione della colorazione delle feci.
- **Dolore alla bocca, denti e/o mandibola/mascella, gonfiore o ferite che non si rimarginano in bocca o nella mandibola/mascella, secrezioni, intorpidimento o sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella, o tentennamento di un dente: Non comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 100). Questi sintomi potrebbero essere segni di grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella (osteonecrosi). Informi il medico e il dentista immediatamente se si verificano tali sintomi durante il trattamento con ZALTRAP o anche dopo l'interruzione del trattamento.
- **Perforazione dell'intestino** (detta anche "perforazione gastrointestinale"): **Non comune** (può riguardare fino a 1 persona su 100) - Si tratta della perforazione delle pareti di stomaco, esofago, intestino od organi interni. Questo effetto può causare la morte. I sintomi possono includere dolore allo stomaco, vomito, febbre o brividi.
- **Fistole, ossia una comunicazione patologica di forma tubulare tra organi interni e cute o altri tessuti: Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 10) - Queste comunicazioni patologiche di tipo tubulare possono svilupparsi, ad esempio, tra l'intestino e la cute. Talvolta, a seconda della sede in cui si manifestano, possono essere accompagnate da secrezione purulenta. **In caso di dubbi, contattare il medico.**
- **Insufficienza cardiaca: Non comune** (può riguardare fino a 1 persona su 100) – I segni possono includere fiato corto quando si sdraia o fa esercizi fisici, stanchezza eccessiva o gonfiore alle gambe.
- **Pressione sanguigna alta** (detta anche "ipertensione"): **Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10) - Può svilupparsi o peggiorare. Se la pressione sanguigna non viene monitorata, può causare ictus, insufficienza cardiaca e renale. Il medico deve controllare la pressione sanguigna durante l'intero trattamento.
- **Ostruzione delle arterie causata da un coagulo di sangue (detta anche "tromboembolia arteriosa"):** **Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 10) - Può causare ictus o attacco cardiaco. I sintomi possono includere dolore o pesantezza al torace, improvviso intorpidimento o sensazione di debolezza al viso, alle braccia o alle gambe. Altri sintomi possono includere confusione mentale, problemi di vista, di deambulazione, coordinamento o equilibrio, problemi nel parlare o linguaggio confuso.
- **Ostruzione delle vene causata da un coagulo di sangue (detta anche "tromboembolia venosa"):** **Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 10) – può includere un coagulo di sangue nei polmoni e nelle gambe. I sintomi possono includere dolore al petto, tosse, fiato corto, difficoltà di respirazione o tosse con sangue. Altri sintomi includono gonfiore di una o entrambe le gambe, dolore o indolenzimento di una o entrambe le gambe in posizione verticale o durante la deambulazione, calore cutaneo sulla gamba interessata, cute arrossata o con alterazione del colore sulla gamba interessata o visibilità delle vene.
- **Proteine nelle urine** (chiamata anche "proteinuria"): **Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10) – questo evento viene riscontrato molto spesso negli esami. Può includere gonfiore dei piedi o di tutto il corpo e può essere correlato a nefropatia.
- **Conta bassa dei globuli bianchi** (chiamata anche "neutropenia"): **Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10) – può causare infezioni gravi. Nel corso del trattamento, il medico le prescriverà esami del sangue a scadenza regolare per controllare la conta dei globuli bianchi. Inoltre, è possibile che le prescriva un medicinale chiamato "G-CSF" come ausilio nella

prevenzione di complicanze qualora la conta dei globuli bianchi sia troppo bassa. I sintomi di infezione includono febbre, brividi, bruciore durante la minzione e dolore muscolare. Durante l'assunzione di questo medicinale si deve controllare spesso la temperatura.

- **Diarrea e disidratazione: Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10) per la diarrea e **Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 10) per la disidratazione – la diarrea grave e il vomito possono causare un'eccessiva perdita di liquidi (“disidratazione”) e sali corporei (elettroliti). I sintomi possono includere capogiro, in particolare durante il passaggio dalla posizione seduta alla posizione verticale. Può essere necessario recarsi in ospedale per il trattamento. È possibile che il medico le prescriva medicinali per arrestare o trattare la diarrea e il vomito.
- **Reazioni allergiche: Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 10) – possono verificarsi entro pochi minuti dall'infusione. I sintomi di reazione allergica possono includere rash o prurito, arrossamento cutaneo, sensazione di capogiro o svenimento, fiato corto, dolore al petto o alla gola o gonfiore al viso. Avvisi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi durante o subito dopo un'infusione di ZALTRAP.
- **Ferite che guariscono lentamente o non guariscono: Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)** – si verifica quando una cicatrice fa fatica a guarire o a restare chiusa oppure quando una ferita guarita si riapre. Il medico sospenderà il medicinale per almeno 4 settimane prima di un intervento chirurgico pianificato e fino alla completa guarigione della ferita.
- **Un effetto indesiderato che interessa il sistema nervoso (chiamato “sindrome da encefalopatia reversibile posteriore” o PRES): Non comune** (può riguardare fino a 1 persona su 100) – i segni possono includere mal di testa, alterazioni della vista, sensazione di confusione o convulsioni con o senza ipertensione.

Parli subito con il medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra indicati.

Altri effetti indesiderati includono:

Molto comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- brusco calo del numero dei globuli bianchi (leucopenia)
- brusco calo del numero di specifiche cellule che aiutano il sangue a coagulare (trombocitopenia)
- diminuzione dell'appetito
- mal di testa
- sanguinamento dal naso
- cambiamento della voce, ad esempio raucedine
- difficoltà durante la respirazione
- ulcere dolenti nel cavo orale
- mal di stomaco
- gonfiore e intorpidimento delle mani e dei piedi associato a chemioterapia (“Sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare”)
- sensazione di stanchezza o debolezza
- perdita di peso
- problemi renali con aumento della creatinina (un indicatore della funzionalità renale)
- problemi del fegato con un aumento degli enzimi epatici.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- infezione del tratto urinario
- infiammazione all'interno del naso e nella parte alta della gola
- dolore alla bocca o alla gola
- naso che cola
- emorroidi, emorragia o dolore durante la defecazione
- infiammazione all'interno della bocca

- mal di denti
- alterazioni nel colore della pelle.

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- aumento delle proteine nelle urine, aumento del colesterolo nel sangue e gonfiore provocato da eccesso di liquidi (edema) (il disturbo è chiamato anche “sindrome nefrosica”)
- coagulo di sangue in vasi molto piccoli (chiamato anche “microangiopatia trombotica”).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale

5. Come conservare ZALTRAP

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione esterna e sull’etichetta del flaconcino dopo la scritta SCAD. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese indicato.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Le informazioni sulla conservazione e su quando usare ZALTRAP, una volta diluito e pronto all’uso, sono contenute nelle “Informazioni pratiche per gli operatori sanitari sulla preparazione e la manipolazione del concentrato per soluzione per infusione ZALTRAP 25 mg/ml” in fondo al presente foglio illustrativo.

Non utilizzi ZALTRAP se nota la presenza di particelle o cambiamento di colore del medicinale nel flaconcino o nella sacca per infusione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ZALTRAP

- Il principio attivo è aflibercept. Un ml di concentrato contiene 25 mg di aflibercept. Un flaconcino da 4 ml di concentrato contiene 100 mg di aflibercept. Un flaconcino da 8 ml di concentrato contiene 200 mg di aflibercept.
- Gli eccipienti sono: saccarosio, sodio cloruro, sodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, polisorbato 20, sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio idrossido e/o acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell’aspetto di ZALTRAP e contenuto della confezione

ZALTRAP è un concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile). Il concentrato è una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

- 4 ml di concentrato in un flaconcino di vetro borosilicato trasparente da 5 ml (tipo I), sigillato con un tappo flangiato con cappuccio a strappo, sigillato da un dischetto di rivestimento. La confezione contiene 1 flaconcino o 3 flaconcini.
- 8 ml di concentrato in un flaconcino di vetro borosilicato trasparente da 10 ml (tipo I), sigillato con un tappo flangiato con cappuccio a strappo, sigillato da un dischetto di rivestimento. La confezione contiene 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Produttore

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
65926 Francoforte sul Meno
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

**INFORMAZIONI PRATICHE PER GLI OPERATORI SANITARI
SULLA PREPARAZIONE E LA MANIPOLAZIONE DEL CONCENTRATO PER
SOLUZIONE PER INFUSIONE ZALTRAP 25 mg/ml**

Queste informazioni integrano le sezioni 3 e 5 per l'utilizzatore.

È importante leggere l'intero contenuto di questa procedura prima di preparare questa soluzione per infusione.

ZALTRAP è un concentrato sterile, senza conservanti e apirogeno e pertanto la soluzione per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario che adotti procedure di manipolazione sicure e una tecnica asettica.

Deve essere usata cautela quando si maneggia ZALTRAP e occorre considerare l'adozione di dispositivi di contenimento, attrezzature di protezione personali (p.es. guanti) e procedure di preparazione.

Preparazione della soluzione per infusione

- Ispezionare visivamente il flaconcino di ZALTRAP prima dell'uso. La soluzione concentrata deve essere limpida e priva di particelle.
- In base alla dose richiesta per il paziente, estrarre dal flaconcino il volume necessario di concentrato ZALTRAP. Per la preparazione della soluzione per infusione è possibile che sia necessario più di un flaconcino.
- Diluire fino al volume di somministrazione richiesto con soluzione di sodio cloruro allo 0,9 % o soluzione per infusione di glucosio al 5 %. La concentrazione finale della soluzione per infusione endovenosa di ZALTRAP deve rimanere entro l'intervallo di 0,6 mg / ml - 8 mg / ml di aflibercept.
- Utilizzare sacche per infusione in DEHP contenenti PVC o sacche per infusione in poliolefine.
- Prima della somministrazione, la soluzione diluita deve essere controllata visivamente per verificare l'eventuale presenza di particelle e l'eventuale cambiamento di colore. In caso di cambiamento di colore o presenza di particelle, la soluzione ricostituita deve essere eliminata.
- ZALTRAP è in flaconcino monouso. Non perforare nuovamente il flaconcino dopo la perforazione iniziale. Il concentrato non utilizzato deve essere smaltito.

Validità dopo la diluizione nella sacca per infusione

La stabilità fisica e chimica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C - 8°C e per 8 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente.

Qualora non venga usata immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso rientrano nell'ambito di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C, salvo che la diluizione sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

Modo di somministrazione

ZALTRAP deve essere somministrato solo sotto forma di infusione endovenosa nell'arco di 1 ora. A causa della sua iperosmolarità (1000 mOsmol / kg), il concentrato ZALTRAP non deve essere somministrato sotto forma di bolo o iniezione endovenosa. ZALTRAP non deve essere somministrato sotto forma di iniezione intravitrea (vedere paragrafo 2 del foglio illustrativo).

Ogni flaconcino di concentrato per soluzione per infusione è monouso (dose singola).

Le soluzioni diluite di ZALTRAP devono essere somministrate tramite set di infusione contenenti un filtro in polietersulfone da 0,2 micron.

I set di infusione devono essere realizzati in uno dei seguenti materiali:

- polivinilcloruro (PVC) contenente di-(2-etilesil) ftalato (DEHP)
- PVC senza DEHP contenente triocil-trimellitato (TOTM)
- polipropilene
- PVC rivestito con polietilene
- poliuretano

Non utilizzare filtri realizzati in fluoruro di polivinilidene (PVDF) o nylon.

Smaltimento

Qualunque medicinale non usato o materiale di rifiuto deve essere smaltito in base alla normativa locale.