

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZALTRAP 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado para solução para perfusão contém 25 mg de aflibercept*.

Um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 100 mg de aflibercept.

Um frasco para injetáveis de 8 ml de concentrado contém 200 mg de aflibercept.

* Aflibercept é produzido por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário do hamster chinês (OHC) K-1.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 0,484 mmol de sódio, que corresponde a 11,118 mg de sódio, e o frasco para injetáveis de 8 ml contém 0,967 mmol de sódio, que corresponde a 22,236 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

O concentrado é uma solução límpida, incolor a amarela pálida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ZALTRAP em associação com quimioterapia com irinotecano/5-fluorouracilo/ ácido folínico (FOLFIRI) está indicado em adultos com cancro colo-retal metastático (CCRM) que é resistente a ou tem progredido depois de um regime terapêutico contendo oxaliplatina.

4.2 Posologia e modo de administração

ZALTRAP deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Posologia

A dose recomendada de ZALTRAP, administrado como uma perfusão intravenosa durante 1 hora, é 4 mg/kg de peso corporal, seguida pelo regime terapêutico FOLFIRI. Isto é considerado um ciclo de tratamento.

O regime terapêutico FOLFIRI a ser utilizado é uma perfusão intravenosa de 180 mg/m² de irinotecano durante 90 minutos e uma perfusão intravenosa de 400 mg/m² de ácido folínico (dl racémico) durante 2 horas ao mesmo tempo no dia 1, utilizando uma linha em Y, seguido por 400 mg/m² de 5-fluorouracilo (5-FU) através de um bólus intravenoso, seguido por uma perfusão intravenosa contínua de 2400 mg/m² de 5-FU durante 46 horas.

O ciclo de tratamento é repetido de 2 em 2 semanas.

O tratamento com ZALTRAP deve continuar até que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Modificação de dose

ZALTRAP deve ser descontinuado no caso de (ver secção 4.4):

- Hemorragia grave
- Perfuração gastrointestinal (GI)
- Formação de fístulas
- Hipertensão que não é adequadamente controlada com terapêutica anti-hipertensiva ou ocorrência de crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva
- Insuficiência cardíaca e redução da fração de ejeção
- Fenómenos tromboembólicos arteriais (FTA)
- Fenómenos tromboembólicos venosos de Grau 4 (incluindo embolismo pulmonar)
- Síndrome nefrótica ou microangiopatia trombótica (MAT)
- Reações de hipersensibilidade graves (incluindo broncospasmo, dispneia, angioedema e anafilaxia) (ver secções 4.3 e 4.4)
- Cicatrização de feridas comprometida que requer intervenção médica
- Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) (também conhecida como síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR))

ZALTRAP deve ser temporariamente suspenso durante pelo menos 4 semanas antes da cirurgia eletiva (ver secção 4.4).

Atraso no tratamento ou alteração da posologia de ZALTRAP/FOLFIRI	
Neutropenia ou trombocitopenia (ver secções 4.4 e 4.8)	A administração de ZALTRAP/FOLFIRI deve ser atrasada até que a contagem dos neutrófilos seja $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ou a contagem das plaquetas seja $\geq 75 \times 10^9/L$.
Neutropenia febril ou sepsia neutropénica	A dose de irinotecano deve ser reduzida em 15-20% nos ciclos subsequentes. Se recorrente, as doses da perfusão e do bólus de 5-FU devem ser adicionalmente reduzidas em 20% nos ciclos subsequentes. Se existir recorrência após as reduções da dose de irinotecano e 5-FU, pode considerar-se uma redução da dose de ZALTRAP para 2 mg/kg. Pode considerar-se o uso do fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF).
Reações de hipersensibilidade ligeiras a moderadas a ZALTRAP (incluindo rubor, erupções, urticária e prurido) (ver secção 4.4)	A perfusão deve ser temporariamente suspensa até que a reação desapareça. Pode ser utilizado o tratamento com corticosteroides e/ou anti-histamínicos conforme o clinicamente indicado. O tratamento prévio com corticosteroides e/ou anti-histamínicos pode ser considerado em ciclos subsequentes.
Reações de hipersensibilidade graves (incluindo broncospasmo, dispneia, angioedema e anafilaxia) (ver secções 4.3 e 4.4)	ZALTRAP/FOLFIRI devem ser descontinuados e deve administrar-se a terapêutica médica adequada.
Atraso no tratamento e alteração da posologia de ZALTRAP	

Hipertensão (ver secção 4.4)	ZALTRAP deve ser temporariamente suspenso até que a hipertensão esteja controlada. No caso de recorrência da hipertensão clinicamente significativa ou grave, apesar do tratamento ideal, deve suspender-se o tratamento com ZALTRAP até que a hipertensão esteja controlada e a dose deve ser reduzida para 2 mg/kg nos ciclos subsequentes.
Proteinúria (ver secção 4.4)	ZALTRAP deve ser suspenso quando a proteinúria for ≥ 2 gramas por 24 horas e retomado quando a proteinúria for < 2 gramas por 24 horas. Se existir recorrência, o tratamento deve ser suspenso até < 2 gramas por 24 horas e depois a dose reduzida para 2 mg/kg.
Modificação da posologia de FOLFIRI quando utilizado em associação com ZALTRAP	
Estomatite grave e síndrome de eritrodismesia palmoplantar	O bólus de 5-FU deve ser reduzido e a dose da perfusão deve ser reduzida em 20%.
Diarreia grave	A dose de irinotecano deve ser reduzida em 15-20%. Se a diarreia grave voltar a ocorrer num ciclo subsequente, a dose do bólus e da perfusão de 5-FU devem também ser reduzidas em 20%. Se a diarreia grave persistir com ambas as reduções da dose, FOLFIRI deve ser descontinuado. Se necessário, podem ser utilizados medicamentos antidiarreicos e reidratação.

Para toxicidades adicionais relacionadas com o irinotecano, o 5-FU ou o ácido folínico, por favor consulte o respetivo Resumo das Características do Medicamento atual.

Populações especiais

Idosos

Num estudo principal de CCRM, 28,2% dos doentes tinham idades ≥ 65 e < 75 e 5,4% dos doentes tinham idades ≥ 75 . Não são necessários ajustes posológicos de ZALTRAP nos idosos.

Insuficiência hepática

Não existiram estudos formais com ZALTRAP em doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2). Os dados clínicos sugerem que não é necessária nenhuma alteração na dose de aflibercept em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Não existem dados relativos à administração de aflibercept em doentes com insuficiência hepática grave.

Insuficiência renal

Não existiram estudos formais com ZALTRAP em doentes com insuficiência renal (ver secção 5.2). Os dados clínicos sugerem que não é necessária nenhuma alteração na dose de aflibercept em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Existem dados muito limitados em doentes com insuficiência renal grave; como tal, estes doentes devem ser tratados com precaução.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de ZALTRAP na população pediátrica na indicação do cancro colorretal metastático.

Modo de administração

ZALTRAP deve ser administrado apenas sob a forma de perfusão intravenosa durante 1 hora. Devido à hiperosmolaridade (1000 mOsmol/kg) do concentrado de ZALTRAP, o concentrado de ZALTRAP não diluído não deve ser administrado sob a forma de bólus intravenoso. ZALTRAP não deve ser administrado como uma injeção intravítrea (ver secções 4.3 e 4.4).

Cada frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão é destinado apenas a uma única utilização (dose única).

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração e dos conjuntos de perfusão para administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao aflibercept ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Uso oftálmico/ intravítreo devido às propriedades hiperosmóticas de ZALTRAP (ver secção 4.4).

Para contraindicações relacionadas com os ingredientes de FOLFIRI (irinotecano, 5-FU e ácido folínico), por favor consulte o respetivo Resumo das Características do Medicamento atual.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragia

Foi notificado um risco aumentado de hemorragia, incluindo reações hemorrágicas graves e por vezes fatais em doentes tratados com aflibercept (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de hemorragia GI e outras hemorragias graves. Aflibercept não deve ser administrado a doentes com hemorragia grave (ver secção 4.2).

Têm sido notificados casos de trombocitopenia em doentes tratados com o regime terapêutico de ZALTRAP/FOLFIRI. Recomenda-se a monitorização do hemograma completo com plaquetas na linha de base, antes do início de cada ciclo de aflibercept e quando clinicamente necessário. A administração de ZALTRAP/FOLFIRI deve ser atrasada até que a contagem de plaquetas seja $\geq 75 \times 10^9/L$ (ver secção 4.2).

Perfuração gastrointestinal

Foram notificados casos de perfuração GI incluindo perfuração GI fatal em doentes tratados com aflibercept (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados para os sinais e sintomas de perfuração GI. O tratamento com aflibercept deve ser interrompido em doentes que experienciem perfuração GI (ver secção 4.2).

Formação de fístulas

Em doentes tratados com Aflibercept verificou-se a ocorrência de fístulas no trato GI e noutras localizações não-GI. (ver secção 4.8).

O tratamento com aflibercept deve ser interrompido em doentes que desenvolvam fístulas (ver secção 4.2).

Hipertensão

Foi observado um risco aumentado de hipertensão de grau 3-4 (incluindo hipertensão e um caso de hipertensão essencial) em doentes tratados com o regime terapêutico de ZALTRAP/FOLFIRI (ver secção 4.8).

A hipertensão pré-existente deve ser adequadamente controlada antes de iniciar o tratamento com aflibercept. Se a hipertensão não puder ser adequadamente controlada, o tratamento com aflibercept

não deve ser iniciado. Recomenda-se que a tensão arterial seja monitorizada de duas em duas semanas, incluindo antes de cada administração ou conforme o clinicamente indicado durante o tratamento com aflibercept. Se surgir hipertensão arterial durante o tratamento com aflibercept, a tensão arterial deve ser controlada com terapêutica anti-hipertensiva apropriada e a tensão arterial deve ser monitorizada regularmente. No caso de recorrência de hipertensão clinicamente significativa ou grave, apesar do tratamento ideal, deve suspender-se o tratamento com aflibercept até que a hipertensão esteja controlada e a dose de aflibercept deve ser reduzida para 2 mg/kg nos ciclos subsequentes. O aflibercept deve ser descontinuado permanentemente se a hipertensão não puder ser adequadamente controlada com terapêutica anti-hipertensiva apropriada ou com redução da dose de aflibercept, ou se ocorrer crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva (ver secção 4.2).

A hipertensão pode exacerbar uma doença cardiovascular subjacente. Devem tomar-se precauções quando se trata com ZALTRAP doentes com histórico de doenças cardiovasculares com significado clínico tais como doença arterial coronária ou insuficiência cardíaca congestiva. Doentes com insuficiência cardíaca congestiva de classe III ou IV da Associação Cardíaca de NY não devem ser tratados com ZALTRAP.

Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com ZALTRAP.

Insuficiência cardíaca e redução da fração de ejeção

Foram notificados casos de insuficiência cardíaca e redução da fração de ejeção em doentes tratados com Zaltrap. Deve ser considerada uma avaliação inicial e avaliações periódicas da função ventricular esquerda enquanto o doente está a receber Zaltrap. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e redução da fração de ejeção. O Zaltrap deve ser descontinuado em doentes que sofrem de insuficiência cardíaca e redução da fração de ejeção.

Fenómenos trombóticos e embólicos

Fenómenos tromboembólicos arteriais (FTA)

Foram observados FTA (incluindo acidente isquémico transitório, acidente vascular cerebral, angina de peito, trombose intracardíaca, enfarte do miocárdio, embolismo arterial e colite isquémica) em doentes tratados com aflibercept (ver secção 4.8).

O tratamento com aflibercept deve ser descontinuado em doentes que experienciem um FTA (ver secção 4.2).

Fenómenos tromboembólicos venosos (FTV)

Foram notificados FTV incluindo trombose da veia profunda (TVP) e embolismo pulmonar (raramente fatal) em doentes tratados com aflibercept (ver secção 4.8).

ZALTRAP deve ser descontinuado em doentes com fenómenos tromboembólicos com risco de vida (Grau 4) (incluindo embolismo pulmonar) (ver secção 4.2). Os doentes com TVP de Grau 3 devem ser tratados com terapêutica anticoagulante conforme o clinicamente indicado, e a terapêutica com aflibercept deve continuar. Em caso de recorrência, apesar do tratamento anticoagulante adequado, o tratamento com aflibercept deve ser descontinuado. Os doentes com fenómenos tromboembólicos de Grau 3 ou mais baixos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Proteinúria

Foram observados casos de proteinúria grave, síndrome nefrótica e microangiopatia trombótica (MAT) em doentes tratados com aflibercept (ver secção 4.8).

A proteinúria deve ser monitorizada, através de teste rápido de urina (*dipstick*) e/ou através da relação proteína-creatinina (RPC) urinárias, para o desenvolvimento ou agravamento da proteinúria antes de

cada administração de aflibercept. Doentes com um teste rápido de urina (*dipstick*) $\geq 2+$ para a proteína ou RPC urinárias > 1 ou relação proteína-creatinina (RPC) > 100 mg/mmol devem ser submetidos a uma recolha de urina de 24-horas.

A administração de aflibercept deve ser suspensa para valores ≥ 2 gramas de proteinúria/24 horas e reiniciada quando a proteinúria for < 2 gramas/24 horas. Se existir recorrência, o tratamento deve ser suspenso até valores < 2 gramas/24 horas e depois a dose reduzida para 2 mg/kg. O tratamento com aflibercept deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam síndrome nefrótica ou MAT (ver secção 4.2).

Neutropenia e complicações neutropénicas

Foi observada uma maior incidência de complicações neutropénicas (neutropenia febril e infeção neutropénica) em doentes tratados com o regime terapêutico de ZALTRAP/FOLFIRI (ver secção 4.8).

Recomenda-se a monitorização do hemograma completo com contagem diferencial na linha de base e antes do início de cada ciclo de aflibercept. A administração de ZALTRAP/FOLFIRI deve ser atrasada até que a contagem de neutrófilos seja $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (ver secção 4.2). Pode considerar-se o uso terapêutico de G-CSF na primeira ocorrência de neutropenia de grau ≥ 3 e profilaxia secundária em doentes que podem estar em risco aumentado de complicações neutropénicas.

Diarreia e desidratação

Foi observada uma maior incidência de diarreia grave em doentes tratados com o regime terapêutico de ZALTRAP/FOLFIRI (ver secção 4.8).

Deve ser instituída uma modificação do regime posológico FOLFIRI (ver secção 4.2), administração de medicamentos antidiarreicos e reidratação, conforme o necessário.

Reações de hipersensibilidade

Num estudo principal em doentes com CCRM, foram notificadas reações de hipersensibilidade grave em doentes tratados com o regime terapêutico de ZALTRAP/FOLFIRI (ver secção 4.8).

Se surgir uma reação de hipersensibilidade grave (incluindo broncospasmo, dispneia, angioedema e anafilaxia), o aflibercept deve ser descontinuado e devem ser administradas as medidas médicas apropriadas (ver secção 4.2).

Se surgir uma reação de hipersensibilidade leve a moderada ao ZALTRAP (incluindo rubor, erupção, urticária e prurido), o tratamento com aflibercept deve ser temporariamente suspenso até que a reação esteja resolvida. Pode ser iniciado o tratamento com corticosteroides e/ou anti-histamínicos conforme o clinicamente indicado. O pré-tratamento com corticosteroides e/ou anti-histamínicos pode ser considerado em ciclos subsequentes (ver secção 4.2). Devem tomar-se precauções quando se está a tratar novamente doentes que tiveram anteriormente reações de hipersensibilidade, uma vez que, apesar da profilaxia (incluindo corticosteroides), foram observadas reações de hipersensibilidade recorrentes em alguns doentes.

Cicatrização de feridas comprometida

O aflibercept comprometeu a cicatrização de feridas em modelos animais (ver secção 5.3).

Foi notificado um potencial compromisso na cicatrização de feridas (deiscência da ferida, extravasação anastomótica) no tratamento com aflibercept (ver secção 4.8).

O tratamento com aflibercept deve ser suspenso durante pelo menos 4 semanas antes da cirurgia eletiva.

Recomenda-se que aflibercept não seja iniciado durante pelo menos 4 semanas após uma cirurgia *major* e até que a ferida cirúrgica esteja completamente cicatrizada. Para cirurgias menores tais como colocação de uma via de acesso venoso central, biópsia e extração de um dente, o tratamento com

aflibercept pode ser iniciado/reiniciado assim que a ferida cirúrgica esteja completamente cicatrizada. O aflibercept deve ser descontinuado em doentes com cicatrização de feridas comprometida que requeira intervenção médica (ver secção 4.2).

Osteonecrose da mandíbula (ONM)

Foram notificados casos de ONM em doentes com cancro tratados com Zaltrap, dos quais vários tinham recebido tratamento prévio ou concomitante com bifosfonatos de administração intravenosa, para os quais a ONM é um risco identificado. Deve ter-se precaução quando Zaltrap e bisfosfonatos de administração intravenosa são administrados simultaneamente ou sequencialmente.

Procedimentos dentários invasivos são também um fator de risco identificado. Um exame dentário e odontologia preventiva apropriada devem ser considerados antes de se iniciar o tratamento com Zaltrap. Se possível, os procedimentos dentários invasivos devem ser evitados em doentes tratados com Zaltrap e que tenham recebido anteriormente ou estão a receber bisfosfonatos de administração intravenosa (ver secção 4.8).

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

Não foi notificada SEPR no estudo principal de fase III de doentes com CCRM. Noutros estudos, foi notificada SEPR em doentes tratados com aflibercept como monoterapia e em associação com outras quimioterapias (ver secção 4.8).

A SEPR pode apresentar-se com estado mental alterado, convulsões, náuseas, vômitos, dor de cabeça ou perturbações visuais. O diagnóstico de SEPR é confirmado através de ressonância magnética cranioencefálica (RM).

O tratamento com aflibercept deve ser interrompido em doentes que desenvolvam SEPR (ver secção 4.2).

Idosos Os doentes idosos com idade ≥ 65 anos apresentaram um risco aumentado de diarreia, tonturas, astenia, perda de peso e desidratação. Recomenda-se a monitorização cuidada de modo a detetar e tratar rapidamente os sinais e sintomas de diarreia e desidratação e para minimizar o risco potencial (ver secção 4.8).

Insuficiência renal

Estão disponíveis dados muito limitados sobre doentes com insuficiência renal grave tratados com aflibercept. Não é necessário nenhum ajuste posológico para aflibercept (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Desempenho do estado geral e co-morbilidades

Doentes com desempenho do estado geral do ECOG ≥ 2 ou que tenham co-morbilidades significativas podem ter um risco aumentado de pior resultado clínico e devem ser cuidadosamente monitorizados para a deterioração clínica precoce.

Uso intravítreo não contemplado no Resumo das Características do Medicamentos

ZALTRAP é uma solução hiperosmótica, que não é formulada para a compatibilidade com o ambiente intraocular. ZALTRAP não deve ser administrado como uma injeção intravítrea (ver secção 4.3).

ZALTRAP contém sódio

Este medicamento contém até 22 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma análise farmacocinética populacional e comparações interestudos não revelaram nenhuma interação farmacocinética fármaco-fármaco entre aflibercept e o regime FOLFIRI.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar ficarem grávidas enquanto durar o tratamento com ZALTRAP e devem ser informadas dos potenciais perigos para o feto. As mulheres com potencial para engravidar tratadas com ZALTRAP têm de utilizar contraceção efetiva durante o tratamento e durante 3 meses após a última dose de tratamento.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de aflibercept em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Uma vez que a angiogénese é crítica para o desenvolvimento fetal, a inibição da angiogénese após a administração de ZALTRAP pode resultar em efeitos adversos na gravidez. ZALTRAP só deve ser utilizado se o benefício potencial justificar o risco potencial durante a gravidez. Se a doente ficar grávida durante o tratamento com ZALTRAP, esta deve ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Não foram realizados estudos para avaliar o impacto de ZALTRAP na produção de leite, a sua presença no leite materno ou os seus efeitos no lactente.

Desconhece-se se aflibercept é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com ZALTRAP tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

A fertilidade masculina e feminina pode ficar comprometida durante o tratamento com aflibercept com base nos resultados de estudos em macacos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ZALTRAP sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Se os doentes experienciarem sintomas que afetem a sua visão ou concentração, ou a sua capacidade para reagir, devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de ZALTRAP em associação com FOLFIRI foi avaliada em 1216 doentes anteriormente tratados para o cancro colo-retal metastático, dos quais 611 doentes foram tratados com 4 mg/kg de ZALTRAP de duas em duas semanas (um ciclo) e 605 doentes foram tratados com placebo/FOLFIRI num estudo de fase III. Os doentes receberam um número mediano de 9 ciclos do regime de tratamento com ZALTRAP/FOLFIRI.

As reações adversas mais frequentes (todos os graus, $\geq 20\%$ de incidência) notificadas com pelo menos mais 2% de incidência para o regime terapêutico de ZALTRAP/FOLFIRI quando comparado com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI por ordem decrescente de frequência foram: leucopenia, diarreia, neutropenia, proteinúria, aspartato aminotransferase (AST) aumentada, estomatite, fadiga,

trombocitopenia, alanina aminotransferase (ALT) aumentada, hipertensão, perda de peso, apetite diminuído, epistaxis, dor abdominal, disfonia, aumento da creatinina sérica e dor de cabeça (ver Tabela 1).

As reações de graus 3-4 ($\geq 5\%$ de incidência) mais frequentemente notificadas, que foram notificadas com pelo menos mais 2% de incidência no regime terapêutico de ZALTRAP/FOLFIRI quando comparado com o regime terapêutico de placebo/FOLFIRI foram por ordem decrescente de frequência: neutropenia, diarreia, hipertensão, leucopenia, estomatite, fadiga, proteinúria e astenia (ver Tabela 1).

As reações adversas mais frequentes que levaram a descontinuação permanente em $\geq 1\%$ dos doentes tratados com o regime terapêutico de ZALTRAP/FOLFIRI foram: vasculopatias (3,8%) incluindo hipertensão (2,3%), infecções (3,4%), astenia/fadiga (1,6%, 2,1%), diarreia (2,3%), desidratação (1%), estomatite (1,1%), neutropenia (1,1%), proteinúria (1,5%) e embolia pulmonar (1,1%).

Resumo das reações adversas em formato tabelar

As reações adversas e as anomalias laboratoriais notificadas em doentes tratados com o regime terapêutico de ZALTRAP/FOLFIRI quando comparadas com os doentes tratados com o regime terapêutico de placebo/FOLFIRI estão listadas na Tabela 1 de acordo com a Convenção MedDRA para classes de sistemas de órgãos e classes de frequência. As reações adversas na Tabela 1 são definidas como qualquer reação adversa clínica ou anomalia dos resultados laboratoriais tendo uma incidência superior a $\geq 2\%$ (todos os graus) no grupo de tratamento com aflibercept em comparação com o grupo placebo no estudo CCRM, incluindo aqueles que não atingem a este limiar mas foram consistentes com a classe anti-VEGF e foram verificados em qualquer estudo com aflibercept. A intensidade das reações adversas é classificada de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional de Cancro, versão 3.0 (grau $\geq 3 = G \geq 3$). Dentro de cada agrupamento de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências são baseadas em todos os graus e são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 – Reações adversas notificadas em doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI no estudo de CCRM

Classes de Sistemas de Órgãos Categoria de frequência	Reação adversa	
	Todos os graus	Grau ≥ 3
Infeções e infestações		
Muito frequentes	Infeção (1)	Infeção (1)
Frequentes	Infecção neutropénica/sepsis (1) Infecção do trato urinário Nasofaringite	Infecção neutropénica/sepsis (1)
Pouco frequentes		Infecção do trato urinário
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Muito frequentes	Leucopenia (2) Neutropenia (1), (2) Trombocitopenia (2)	Leucopenia (2) Neutropenia (2)
Frequentes	Neutropenia febril	Neutropenia febril Trombocitopenia (2)

Classes de Sistemas de Órgãos Categoria de frequência	Reação adversa	
	Todos os graus	Grau ≥3
Doenças do sistema imunitário		
Frequentes	Hipersensibilidade (1)	
Pouco frequentes		Hipersensibilidade (1)
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Muito frequentes	Apetite diminuído Perda de peso	
Frequentes	Desidratação (1)	Desidratação (1) Apetite diminuído Perda de peso
Cardiopatias		
Pouco frequentes	Insuficiência cardíaca	
Raros	Redução da fração de ejeção	
Doenças do sistema nervoso		
Muito frequentes	Dor de cabeça	
Frequentes		Dor de cabeça
Pouco frequentes	SEPR (1), (4)	SEPR (1), (4)
Vasculopatias		
Muito frequentes	Hipertensão (1) Hemorragia (1)	Hipertensão
Frequentes	Tromboembolismo arterial (1) Tromboembolismo venoso (1)	Tromboembolismo arterial (1) Tromboembolismo venoso (1) Hemorragia (1)
Desconhecido	Aneurismas e dissecções das artérias	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Muito frequentes	Dispneia Epistaxis Disfonia	
Frequentes	Dor orofaríngea Rinorreia	
Pouco frequentes		Dispneia Epistaxis Disfonia Dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais		
Muito frequentes	Diarreia (1) Estomatite Dor abdominal Dor abdominal alta	Diarreia (1) Estomatite

Classes de Sistemas de Órgãos	Reação adversa	
	Todos os graus	Grau ≥3
Categoria de frequência		
Frequentes	Hemorragia retal Fistula (1) Estomatite aftosa Hemorroidas Proctalgia Dor de dentes	Dor abdominal Dor abdominal alta
Pouco frequentes	Perfuração GI (1)	Perfuração GI (1) Hemorragia retal Fistula (1) Estomatite aftosa Proctalgia
Afeções hepatobiliares		
Muito frequentes	AST aumentada (2) ALT aumentada (2)	
Frequentes		AST aumentada (2) ALT aumentada (2)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Muito frequentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	
Frequentes	Hiperpigmentação cutânea	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
Pouco frequentes	Cicatrização de feridas comprometida (1)	Cicatrização de feridas comprometida (1)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Pouco frequentes	Osteonecrose da mandíbula (ONM)	
Doenças renais e urinárias		
Muito frequentes	Proteinúria (1), (3) Aumento da creatinina sérica	
Frequentes		Proteinúria (1), (3)
Pouco frequentes	Síndrome nefrótica (1) Microangiopatia trombótica (1)	Síndrome nefrótica (1) Microangiopatia trombótica (1)
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Muito frequentes	Condições asténicas	Condições asténicas
<p>Nota: As reações adversas foram notificadas utilizando MedDRA versão MEDDRA13.1 e classificadas utilizando os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional de Cancro, versão 3.0</p> <p>(1) Ver “Descrição das reacções adversas seleccionadas” nesta secção</p> <p>(2) Com base nos valores laboratoriais (percentagens calculadas em doentes com avaliações laboratoriais)</p> <p>(3) Compilação de dados clínicos e laboratoriais</p> <p>(4) Não notificado no estudo CCRM; no entanto, SEPR foi notificado em doentes, de outros estudos, tratados com aflibercept em monoterapia e em combinação com outras quimioterapias diferentes de FOLFIRI.</p>		

No estudo principal de CCRM, ocorreram anemia, náuseas, vômitos, obstipação, alopecia, fosfatase alcalina aumentada e hiperbilirrubinemia em $\geq 20\%$ dos doentes. Estes resultados foram comparáveis entre grupos e a diferença entre grupos não excedeu $\geq 2\%$ da incidência para o regime terapêutico de ZALTRAP/FOLFIRI.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hemorragia

Os doentes tratados com ZALTRAP têm um risco aumentado de hemorragia, incluindo acontecimentos hemorrágicos graves e por vezes fatais. No estudo principal de doentes com CCRM, foram notificados episódios de sangramento/hemorragia (todos os graus) em 37,8% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI comparado com 19,0% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. A forma de hemorragia mais frequentemente notificada foi epistaxis menor (grau 1-2) que ocorreu em 27,7% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI. Foi notificada hemorragia de grau 3-4 incluindo hemorragia GI, hematúria e hemorragia pós procedimentos em 2,9% dos doentes a receber o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI comparado com 1,7% dos doentes a receber o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. Noutros estudos, ocorreu hemorragia intracraniana grave e hemorragia pulmonar/hemoptise incluindo acontecimentos fatais em doentes a receber ZALTRAP (ver secção 4.4).

Perfuração gastrointestinal

Foi notificada perfuração GI incluindo perfuração GI fatal em doentes tratados com ZALTRAP. No estudo principal de doentes com CCRM, foi notificada perfuração GI (todos os graus) em 3 dos 611 doentes (0,5%) tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI e em 3 dos 605 doentes (0,5%) tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. Em 3 doentes (0,5%) tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI e em 2 doentes (0,3%) tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI ocorreram acontecimentos de perfuração GI de grau 3-4. Ao longo dos três estudos clínicos de Fase III controlados com placebo (populações com cancro colo-retal, pancreático e pulmão), a incidência de perfuração GI (todos os graus) foi de 0,8% para os doentes tratados com ZALTRAP e 0,3% para os doentes tratados com placebo. Os acontecimentos de perfuração GI de Grau 3-4 ocorreram em 0,8% dos doentes tratados com ZALTRAP e em 0,2% dos doentes tratados com placebo (ver secção 4.4).

Formação de fístulas

Ocorreu formação de fístulas envolvendo o trato GI e outras localizações não GI em doentes tratados com ZALTRAP. No estudo principal de doentes com CCRM, foram notificadas fístulas (intestinais, colovaginais, enterocutâneos, entereovesicais e anais) em 9 dos 611 doentes (1,5%) tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI e em 3 dos 605 doentes (0,5%) tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. A formação de fístulas GI de grau 3 ocorreu em 2 doentes tratados com ZALTRAP (0,3%) e em 1 doente tratado com placebo (0,2%). Ao longo dos três estudos clínicos de Fase III controlados com placebo (populações com cancro colo-retal, pancreático e pulmão), a incidência de fístula (todos os graus) foi de 1,1% para os doentes tratados com ZALTRAP e 0,2% para os doentes tratados com placebo. As fístulas de Grau 3-4 ocorreram em 0,2% dos doentes tratados com ZALTRAP e em 0,1% dos doentes tratados com placebo (ver secção 4.4).

Hipertensão

No estudo principal de doentes com CCRM, foi notificada hipertensão (todos os graus) em 41,2% dos doentes tratados com ZALTRAP/FOLFIRI e em 10,7% dos doentes tratados com placebo/FOLFIRI. Foi observado um risco aumentado de hipertensão de grau 3-4 (incluindo hipertensão e um caso de hipertensão arterial essencial) em doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI. Foi notificada hipertensão de grau 3 (requerendo ajuste na terapêutica anti-hipertensiva existente ou tratamento com mais de um medicamento) em 1,5% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI e em 19,1% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI. Foi notificada hipertensão de grau 4 (crise hipertensiva) em 1 doente (0,2%) tratado com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI. Entre os doentes tratados com o regime terapêutico

ZALTRAP/FOLFIRI que desenvolveram hipertensão de grau 3-4, 54% dos casos tiveram início durante os primeiros dois ciclos de tratamento (ver secção 4.4).

Fenómenos trombóticos e embólicos

Fenómenos tromboembólicos arteriais

No estudo principal de doentes com CCRM, foram notificados FTA (incluindo acidente isquémico transitório, acidente vascular cerebral, angina de peito, trombose intracardíaca, enfarte do miocárdio, embolismo arterial e colite isquémica) em 2,6% dos doentes tratados com o regime ZALTRAP/FOLFIRI e em 1,5% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. Em 11 doentes (1,8%) tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI e em 3 doentes (0,5%) tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI ocorreram acontecimentos de grau 3-4. Ao longo dos três estudos clínicos de Fase III controlados com placebo (populações com cancro colo-retal, pancreático e pulmão), a incidência de FTA (todos os graus) foi de 2,3% para os doentes tratados com ZALTRAP e 1,7% para os doentes tratados com placebo. Os FTA de Grau 3-4 ocorreram em 1,7% dos doentes tratados com ZALTRAP e em 1,0% dos doentes tratados com placebo (ver secção 4.4).

Fenómenos tromboembólicos venosos

FTV incluem trombose da veia profunda e embolismo pulmonar. No estudo principal de doentes com CCRM, ocorreram FTV de todos os graus em 9,3% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI e em 7,3% dos doentes tratados com o regime placebo/FOLFIRI. Ocorreram FTV de grau 3-4 em 7,9% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI e em 6,3% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. Ocorreu embolismo pulmonar em 4,6% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI e em 3,5% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. Ao longo dos três estudos clínicos de Fase III controlados com placebo (populações com cancro colo-retal, pancreático e pulmão), a incidência de FTV (todos os graus) foi de 7,1% para os doentes tratados com ZALTRAP e 7,1% para os doentes tratados com placebo.

Proteinúria

No estudo principal de doentes com CCRM, foi notificada proteinúria (compilado dos dados clínicos e laboratoriais) em 62,2% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI comparado com 40,7% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. Ocorreu proteinúria de grau 3-4 em 7,9% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI comparado com 1,2% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. Ocorreu síndrome nefrótica em 2 doentes (0,5%) tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI comparado com nenhum dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. Um doente tratado com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI com proteinúria e hipertensão foi diagnosticado com microangiopatia trombótica (MAT). Ao longo dos três estudos clínicos de Fase III controlados com placebo (populações com cancro colo-retal, pancreático e pulmão), a incidência de síndrome nefrótica foi de 0,5% para os doentes tratados com ZALTRAP e 0,1% para os doentes tratados com placebo. (ver secção 4.4).

Neutropenia e complicações neutropénicas

No estudo principal de doentes com CCRM, foi notificada neutropenia (todos os graus) em 67,8% dos doentes tratados com ZALTRAP/FOLFIRI e em 56,3% dos doentes tratados com placebo/FOLFIRI. Foi observada neutropenia de grau 3-4 em 36,7% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI comparado com 29,5% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. A complicação neutropénica de grau 3-4 mais frequente foi a ocorrência de neutropenia febril em 4,3% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI comparado com 1,7% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. Ocorreu infeção neutropénica de grau 3-4/sepsis em 1,5% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI e em 1,2% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI (ver secção 4.4).

Infeções

Ocorreram infeções com uma maior frequência em doentes a receber o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI (46,2%, todos os graus; 12,3%, grau 3-4) do que em doentes a receber o regime terapêutico placebo/FOLFIRI (32,7%, todos os graus; 6,9%, grau 3-4), incluindo infeção do trato urinário, nasofaringite, infeção do trato respiratório superior, pneumonia, infeção do local do cateter e infeção dental.

Diarreia e desidratação

No estudo principal de doentes com CCRM, foi observada diarreia (todos os graus) em 69,2% dos doentes tratados com ZALTRAP/FOLFIRI e em 56,5% dos doentes tratados com placebo/FOLFIRI. Foi observada desidratação (todos os graus) em 9,0% dos doentes tratados com ZALTRAP/FOLFIRI e em 3,0% dos doentes tratados com placebo/FOLFIRI. Foi notificada diarreia de grau 3-4 em 19,3% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI comparado com 7,8% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. Foi notificada desidratação de grau 3-4 em 4,3% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI comparado com 1,3% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI (ver secção 4.4).

Reações de hipersensibilidade

No estudo principal de doentes com CCRM, foram notificadas reações de hipersensibilidade graves em 0,3% dos doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI e em 0,5% dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI (ver secção 4.4).

Cicatrização de feridas comprometida

O tratamento com ZALTRAP está associado com o potencial para a cicatrização de feridas ficar comprometida (deiscência da ferida, extravasação anastomótica). No estudo principal de doentes com CCRM, foi notificada cicatrização de feridas comprometida em 3 doentes (0,5%) tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI e em 5 doentes (0,8%) tratados com o regime placebo/FOLFIRI. Foi notificada cicatrização de feridas comprometida de grau 3 em 2 doentes (0,3%) tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI e em nenhum dos doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI. Ao longo dos três estudos clínicos de Fase III controlados com placebo (populações com cancro colo-retal, pancreático e pulmão), a incidência de compromisso da cicatrização de feridas (todos os graus) foi de 0,5% para os doentes tratados com ZALTRAP e 0,4% para os doentes tratados com placebo. O compromisso da cicatrização de feridas de Grau 3-4 ocorreu em 0,2% dos doentes tratados com ZALTRAP e em nenhum doente tratado com placebo (ver secção 4.4).

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

Não foi notificada SEPR no estudo principal de fase III de doentes com CCRM. Noutros estudos, foi notificada SEPR em doentes tratados com ZALTRAP em monoterapia (0,5%) e em associação com outras quimioterapias (ver secção 4.4).

Reações adversas adicionais e anomalias laboratoriais notificadas com uma diferença $\geq 5\%$ (todos os graus) em doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI versus o regime terapêutico placebo/FOLFIRI

As seguintes reações adversas e anomalias laboratoriais foram notificadas com uma diferença $\geq 5\%$ (todos os graus) em doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI versus o regime terapêutico placebo/FOLFIRI (por ordem decrescente de frequência): leucopenia (78,3% versus 72,4% todos os graus; 15,6% versus 12,2% Graus 3-4), AST aumentada (57,5% versus 50,2% todos os graus; 3,1% versus 1,7% Graus 3-4), estomatite (50,1% versus 32,9% todos os graus; 12,8% versus 4,6% Graus 3-4), fadiga (47,8% versus 39,0% todos os graus; 12,6% versus 7,8% Grau 3-4), trombocitopenia (47,4% versus 33,8% todos os graus; 3,3% versus 1,7% Graus 3-4), ALT aumentada (47,3% versus 37,1% todos os graus; 2,7% versus 2,2% Graus 3-4), apetite diminuído (31,9% versus 23,8% todos os graus; 3,4% versus 1,8% Grau 3-4), perda de peso (31,9% versus 14,4% todos os graus; 2,6% versus 0,8% Graus 3-4), disfonia (25,4% versus 3,3% todos os graus; 0,5% versus 0 Graus 3-4), dor de cabeça (22,3% versus 8,8% todos os graus; 1,6% versus 0,3% Graus 3-4), astenia (18,3% versus 13,2% todos os graus; 5,1% versus 3,0% Graus 3-4), síndrome de Eritrodisestesia

Palmoplantar (11,0% versus 4,3% todos os graus; 2,8% versus 0,5% Graus 3-4), e hiperpigmentação cutânea (8,2% versus 2,8% todos os graus; 0 versus 0 Graus 3-4).

População pediátrica

A segurança em doentes pediátricos não foi estabelecida.

Outras populações especiais

Idosos

Dos 611 doentes tratados com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI no estudo principal de doentes com CCRM, 172 (28,2%) tinham idades ≥ 65 e < 75 e 33 (5,4%) tinham ≥ 75 . Os idosos (≥ 65 anos de idade) podem estar mais propensos a experienciar reações adversas. A incidência de diarreia, tonturas, astenia, diminuição de peso e desidratação aumentou $\geq 5\%$ nos idosos quando comparada com doentes mais novos. Os idosos devem ser cuidadosamente monitorizados para o desenvolvimento de diarreia e potencial desidratação (ver secção 4.4).

Insuficiência renal

Em doentes a receber ZALTRAP, as reações adversas em doentes com insuficiência renal ligeira na linha de base em três estudos clínicos de Fase III controlados com placebo (N=352) foram comparáveis às de doentes sem insuficiência renal (N=642). Um número limitado de doentes que tinha insuficiência renal moderada/grave na linha de base (N=49) foi tratado com ZALTRAP. Nestes doentes, os acontecimentos não renais foram geralmente comparáveis entre doentes com insuficiência renal e aqueles sem insuficiência renal, exceto uma incidência superior $>10\%$ na desidratação (todos os graus), que foi notada (ver secção 4.4).

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas com utilização terapêutica, existe um potencial para a imunogenicidade com ZALTRAP.

Ao longo de todos os estudos de oncologia clínica, foi observada uma incidência semelhante das respostas dos anticorpos antimedicação (ADA) de baixa titulação (após a linha de base) no ensaio ADA nos doentes tratados com placebo e com ZALTRAP (3,3% e 3,8%, respetivamente). Não foram detetadas respostas dos anticorpos de títulos elevados ao aflibercept em nenhum doente. Dezassete (17) doentes tratados com ZALTRAP (1,6%) e dois (2) doentes tratados com placebo (0,2%) também foram positivos no ensaio de anticorpos neutralizantes. No estudo principal de doentes com CCRM, foram observadas níveis mais altos de respostas positivas no ensaio de ADA em doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4%)] do que com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5%)]. No estudo principal de doentes com CCRM também foram observados resultados positivos mais elevados no ensaio de anticorpos neutralizantes em doentes tratados com o regime terapêutico placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38%)] do que com o regime terapêutico ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19%)]. Não foi observado nenhum impacto no perfil farmacocinético de aflibercept em doentes que foram positivos nos ensaios de imunogenicidade.

Considerando os resultados semelhantes do ensaio de ADA em doentes tratados com placebo ou com ZALTRAP, é provável que a incidência atual de imunogenicidade com ZALTRAP com base nestes ensaios esteja sobrestimada.

Os dados de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio. Adicionalmente, a incidência observada de anticorpos positivos num ensaio pode estar influenciada por vários fatores, incluindo a manipulação da amostra, o tempo da recolha das amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos a ZALTRAP com a incidência de anticorpos a outros produtos pode ser enganadora.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre a segurança de aflibercept administrado em doses superiores a 7 mg/kg de 2 em 2 semanas ou 9 mg/kg de 3 em 3 semanas. As reações adversas mais frequentemente observadas com estas doses são semelhantes às observadas com a dose terapêutica.

Não existe antídoto específico para a sobredosagem com ZALTRAP. Os casos de sobredosagem devem ser geridos através das medidas de suporte apropriadas em especial no que diz respeito à monitorização e tratamento de hipertensão e proteinúria. O doente deve permanecer sob supervisão médica apertada para monitorizar quaisquer reações adversas (ver secção 4.8).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX44

Mecanismo de ação

O fator de crescimento endotelial vascular A e B (VEGF-A, VEGF-B) e o fator de crescimento placentário (PlGF) são membros de família VEGF dos fatores angiogénicos que podem atuar como fatores de permeabilidade vascular, quimiotática e mitogénica potente para as células endoteliais. O VEGF-A atua via dois recetores da tirosina cinase, o VEGFR-1 e o VEGFR-2, presentes na superfície das células endoteliais. O PlGF e o VEGF-B ligam-se apenas ao VEGFR-1, que também está presente na superfície dos leucócitos. A ativação excessiva destes recetores pelo VEGF-A pode resultar numa neovascularização patológica e permeabilidade vascular excessiva. O PlGF também está ligado à neovascularização patológica e ao recrutamento de células inflamatórias para os tumores.

Aflibercept, também conhecido como VEGF TRAP na literatura científica, é uma proteína de fusão recombinante que consiste em porções ligantes ao VEGF dos domínios extracelulares dos recetores VEGF humanos 1 e 2 fundidos com a porção Fc da IgG1 humana. Aflibercept é produzido por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário do hamster chinês (OHC) K-1. Aflibercept é uma glicoproteína dimérica com um peso molecular proteínico de 97 kilodaltons (kDa) e que contém glicosilação, que constitui 15% adicionais da massa molecular total, resultando num peso molecular total de 115 kDa.

Aflibercept atua como um recetor engodo solúvel que se liga ao VEGF-A, com uma maior afinidade do que os seus recetores nativos, bem como aos ligandos relacionados PlGF e VEGF-B. Atuando como uma armadilha de ligando, o aflibercept previne a ligação dos ligandos endógenos aos seus recetores cognatos e assim bloqueia a sinalização mediada pelo recetor.

Aflibercept bloqueia a ativação dos recetores VEGF e a proliferação das células endoteliais, inibindo assim o crescimento de novos vasos que fornecem oxigénio e nutrientes aos tumores.

Aflibercept liga-se ao VEGF-A humano (dissociação de equilíbrio constante K_D de 0,5 pM para o VEGF-A₁₆₅ e 0,36 pM para o VEGF-A₁₂₁), ao PlGF humano (K_D de 39 pM para o PlGF-2), e ao VEGF-B humano (K_D de 1,92 pM) para formar um complexo inerte, estável que não tem atividade biológica detetável.

Efeitos farmacodinâmicos

A administração de aflibercept a ratinhos sujeitos a xenotransplante ou tumores alotransplantados inibiu o crescimento de vários tipos de cancro.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de ZALTRAP foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em doentes com cancro colo-retal metastático que foram tratados anteriormente com um regime contendo oxaliplatina com ou sem bevacizumab. Um total de 1226 doentes foram aleatorizados (1:1) para receber ZALTRAP (N=612; 4 mg/kg como uma perfusão intravenosa de 1 hora no dia 1) ou placebo (N=614), em associação com 5-fluoracilo com irinotecano [FOLFIRI: uma perfusão intravenosa de 180 mg/m² de irinotecano durante 90 minutos e 400 mg/m² de ácido folínico (dl racémico) durante 2 horas ao mesmo tempo no dia 1 utilizando uma linha em Y, seguidos por 400 mg/m² de 5-FU através de um bólus intravenoso, seguido por uma perfusão intravenosa contínua de 2400 mg/m² de 5-FU durante 46 horas]. Os ciclos de tratamento em ambos os braços foram repetidos de 2 em 2 semanas. Os doentes foram tratados até progressão da doença ou até toxicidade inaceitável. O objetivo de eficácia primário foi a sobrevivência global. A atribuição do tratamento foi estratificada com base no desempenho do estado geral do ECOG (0 versus 1 versus 2) e de acordo com terapêutica anterior com bevacizumab (sim ou não).

Os fatores demográficos foram bem equilibrados entre os braços de tratamento (idade, raça, desempenho do estado geral do ECOG e utilização anterior de bevacizumab). Dos 1226 doentes aleatorizados no estudo, a idade mediana foi de 61 anos, 58,6% eram do sexo masculino, 97,8% tinham um desempenho do estado geral do ECOG na linha de base de 0 ou 1 e 2,2% tinham um desempenho do estado geral do ECOG na linha de base de 2. Entre os 1226 doentes aleatorizados, 89,4% e 90,2% dos doentes tratados com os regimes placebo/FOLFIRI e ZALTRAP/FOLFIRI, respetivamente, receberam anteriormente quimioterapia de associação contendo oxaliplatina no estadió avançado/metastático. Aproximadamente 10% dos doentes (10,4% e 9,8% dos doentes tratados com os regimes placebo/FOLFIRI e ZALTRAP/FOLFIRI, respetivamente) receberam anteriormente quimioterapia adjuvante contendo oxaliplatina e progrediram no intervalo de 6 meses após a conclusão da quimioterapia adjuvante. Os regimes contendo oxaliplatina foram administrados em associação com bevacizumab em 373 doentes (30,4%).

Os resultados de eficácia global para o regime ZALTRAP/FOLFIRI versus regime placebo/FOLFIRI são resumidos na Figura 1 e na Tabela 2.

Figura 1 – Sobrevivência global (meses) – curvas Kaplan-Meier por grupo de tratamento – população ITT (com intenção de tratar)

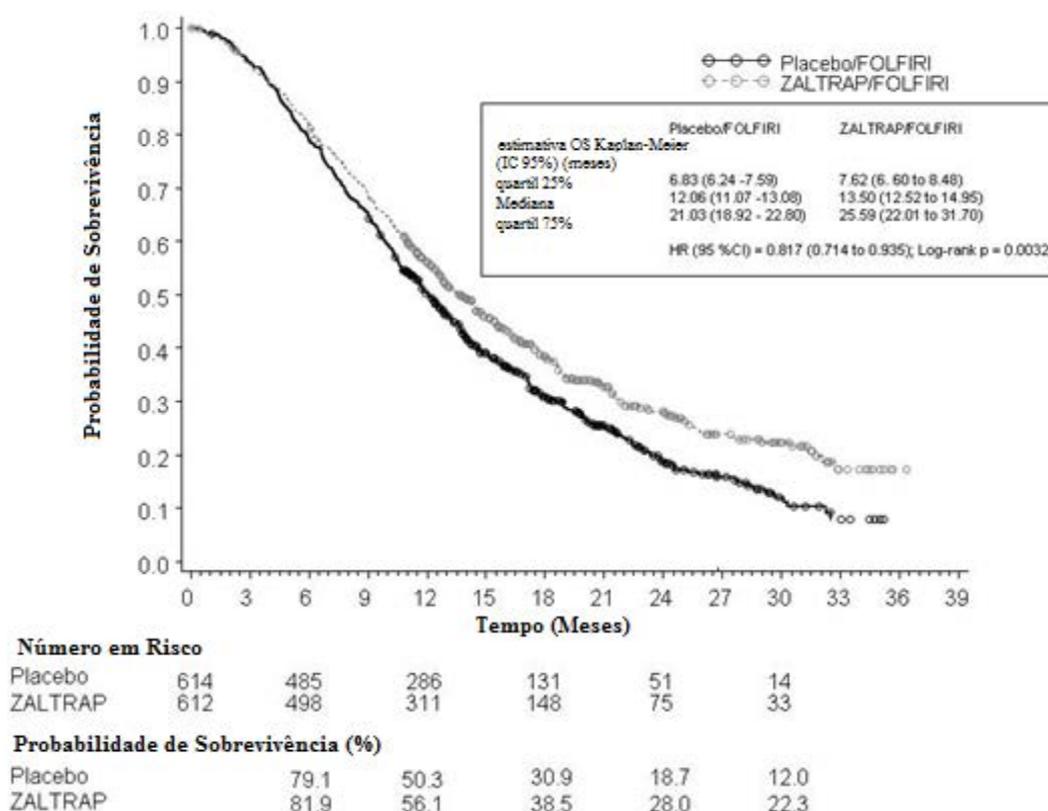


Tabela 2 – Objetivos de eficácia primários^a – população ITT

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
SG		
Número de acontecimentos mortais, n (%)	460 (74,9%)	403 (65,8%)
Sobrevivência global mediana (IC 95%) (meses)	12,06 (11,07 a 13,08)	13,50 (12,52 a 14,95)
Taxa de risco estratificado (Hazard Ratio, HR) (IC 95%)	0,817 (0,714 a 0,935)	
Valor de p no teste log-rank estratificado	0,0032	
SLP^b		
Número de acontecimentos, n (%)	454 (73,9%)	393 (64,2%)
PFS mediana (IC 95%) (meses)	4,67 (4,21 a 5,36)	6,90 (6,51 a 7,20)
Taxa de risco estratificado (Hazard Ratio, HR) (IC 95%)	0,758 (0,661 a 0,869)	
Valor de p no teste log-rank estratificado	0,00007	
Taxa de Resposta Global (CR+PR) (IC 95%) (%) ^c	11,1 (8,5 a 13,8)	19,8 (16,4 a 23,2)
Valor de p no teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado	0,0001	

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
--	------------------------------------	------------------------------------

^a Estratificado no desempenho do estado geral do ECOG (0 versus 1 versus 2) e na utilização prévia de bevacizumab (sim versus não).

^b PFS (com base na avaliação do tumor através de IRC): O limiar significativo é colocado em 0,0001

^c Taxa de resposta objetiva global através de IRC

ASG e SLP foram realizadas por fatores de estratificação. Foi notificado, um efeito do tratamento na SG, numericamente inferior, com o regime terapêutico de ZALTRAP/FOLFIRI em doentes com utilização anterior de bevacizumab em comparação com doentes sem utilização anterior de bevacizumab ,sem evidência de heterogenicidade no efeito do tratamento (teste de interação não significativo).

Os resultados da utilização prévia com bevacizumab encontram-se resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 – SG e SLP com utilização prévia de bevacizumab^a – população ITT

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
SG		
Doentes com utilização prévia de bevacizumab (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
SG mediana (IC 95%) (meses)	11,7 (9,96 a 13,77)	12,5 (10,78 a 15,47)
Taxa de Risco (Hazard Ratio, HR) (IC 95 %)	0,862 (0,676 a 1,100)	
Doentes sem utilização prévia de bevacizumab (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
SG mediana (IC 95%) (meses)	12,4 (11,17 a 13,54)	13,9 (12,72 a 15,64)
Taxa de Risco (Hazard Ratio, HR) (IC 95 %)	0,788 (0,671 a 0,925)	
SLP		
Doentes com utilização prévia de bevacizumab (n (%))	187 (30,5%)	186 (30,4%)
SLP mediana (IC 95%) (meses)	3,9 (3,02 a 4,30)	6,7 (5,75 a 8,21)
Taxa de Risco (Hazard Ratio, HR) (IC 95 %)	0,661 (0,512 a 0,852)	
Doentes sem utilização prévia de bevacizumab (n (%))	427 (69,5%)	426 (69,6%)
SLP mediana (IC 95 %) (meses)	5,4 (4,53 a 5,68)	6,9 (6,37 a 7,20)
Taxa de Risco (Hazard Ratio, HR) (IC 95 %)	0,797 (0,679 a 0,936)	

^a Como determinado por IVRS

As análises para SG e SLP por ECOG PS também foram realizadas. A taxa de risco (HR, IC 95 %) da sobrevivência global é de 0,77 (0,64 a 0,93) para o desempenho do estado geral do ECOG 0 e 0,87 (0,71 a 1,06) para o desempenho do estado geral do ECOG de 1. A taxa de risco (HR, IC 95 %) da sobrevivência livre de progressão é de 0,76 (0,63 a 0,91) para o desempenho do estado geral do ECOG 0 e 0,75 (0,61 a 0,92) para o desempenho do estado geral do ECOG de 1.

As análises subsequentes realizadas com doentes com ou sem tratamento prévio com bevacizumab e que excluíram doentes que progrediram durante ou no intervalo de 6 meses após a terapêutica adjuvante, estão resumidas na tabela 4.

Tabela 4 – Análises subsequentes que excluíram os doentes adjuvantes^{a,b}

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Doentes com bevacizumab anterior excluindo apenas adjuvante (n (%))	179 (32,5%)	177 (32,1%)
SG média (IC 95 %) (meses)	11,7 (9,66 a 13,27)	13,8 (11,01 a 15,87)
HR (IC 95 %)		0,812 (0,634 a 1,042)
PFS mediana (IC 95 %) (meses)	3,9 (3,02 a 4,30)	6,7 (5,72 a 8,21)
HR (IC 95 %)		0,645 (0,498 a 0,835)
Doentes sem bevacizumab anterior excluindo apenas adjuvante (n (%))	371 (67,5%)	375 (67,9%)
Sobrevivência global mediana (IC 95 %) (meses)	12,4 (11,17 a 13,54)	13,7 (12,71 a 16,03)
HR (IC 95 %)		0,766 (0,6451 a 0,908)
PFS mediana (IC 95 %) (meses)	5,3 (4,50 a 5,55)	6,9 (6,24 a 7,20)
HR (IC 95 %)		0,777 (0,655 a 0,921)

^a Como determinado por IVRS

SG^b A SG na população ITT excluindo doentes que progrediram durante ou no intervalo de 6 meses após a terapêutica adjuvante demonstraram uma taxa de risco (HR, IC 95%) de 0,78 (0,68 a 0,90) [SG mediana (95% IC) com placebo/FOLFIRI 11,9 meses (10,88 a 13,01) e com ZALTRAP/FOLFIRI 13,8 meses (12,68 a 15,44)]

Outras análises de subgrupo da sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão de acordo com a idade (<65; ≥65), sexo, presença apenas de metástases hepáticas, história de hipertensão anterior e número de órgãos envolvidos, mostraram um efeito do tratamento favorecendo o regime ZALTRAP/FOLFIRI face ao regime placebo/FOLFIRI.

Em análises de subgrupo de sobrevivência global, foi observado um benefício consistente com a população global nos doentes com <65 anos de idade e ≥65 de idade que receberam o regime ZALTRAP/FOLFIRI.

As análises exploratórias de biomarcadores foram realizadas no estudo VELOUR, incluindo análises do estado mutacional de RAS em 482 de 1226 doentes (n=240 aflibercept, 242 placebo). Em doentes com tumores RAS não mutados, a HR (IC 95%) para a SG foi de 0,7 (0,5-1,0) com uma média de SG de 16,0 meses para os doentes tratados com aflibercept e 11,7 meses para os doentes tratados com placebo. Dados correspondentes em doentes com tumores RAS mutados mostraram uma HR para SG de 0,9 (0,7-1,2) com média de 12,6 e 11,2 meses para aflibercept e placebo, respetivamente. Esses dados são exploratórios e o teste de interação estatística foi não significativo (falta de evidência de heterogeneidade no efeito do tratamento entre os subgrupos RAS de tipo não mutante e RAS mutante).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de realizar estudos com ZALTRAP em todos os sub-grupos da população pediátrica no adenocarcinoma do colón e do reto (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinética descritas abaixo derivam em grande parte de uma análise farmacocinética populacional com dados de 1507 doentes com vários tipos de doenças malignas avançadas.

Absorção

Em modelos tumorais pré-clínicos, doses biologicamente ativas de aflibercept correlacionam-se com as necessárias para produzir concentrações circulatórias de aflibercept livre em excesso do aflibercept

ligado aos VEGF. As concentrações circulatórias de aflibercept ligado aos VEGF aumentam com o aumento da dose de aflibercept até que a maior parte dos VEGF disponíveis estejam ligados. Aumentos adicionais na dose de aflibercept resultaram em aumentos relacionados com a dose nas concentrações de aflibercept livre em circulação mas apenas em pequenos aumentos na concentração de aflibercept ligado aos VEGF.

Nos doentes, ZALTRAP é administrado numa dose de 4 mg/kg por via intravenosa de duas em duas semanas nas quais existe um excesso de aflibercept livre em circulação quando comparado com o aflibercept ligado aos VEGF.

No regime posológico recomendado de 4 mg/kg de duas em duas semanas, a concentração de aflibercept livre esteve perto dos níveis em estado estacionário no segundo ciclo de tratamento sem essencialmente nenhuma acumulação (taxa de acumulação de 1,2 em estado estacionário quando comparado com a primeira administração).

Distribuição

O volume de distribuição do aflibercept livre em estado estacionário é de aproximadamente 8 litros.

Biotransformação

Não foram conduzidos estudos de metabolismo com aflibercept uma vez que este é uma proteína. Espera-se que o aflibercept se degrade em pequenos péptidos e em aminoácidos individuais.

Eliminação

O aflibercept livre é primariamente eliminado através da ligação aos VEGF endógenos para formar um complexo inativo, estável. Como com outras proteínas maiores, espera-se que tanto o aflibercept livre como o ligado, sejam eliminados mais lentamente através de outros mecanismos biológicos, como o catabolismo via proteolítica.

Em doses superiores a 2 mg/kg, a depuração do aflibercept livre foi de aproximadamente 1,0 L/dia com uma semivida terminal de 6 dias.

As proteínas de elevado peso molecular não são depuradas por via renal, como tal espera-se que a eliminação renal de aflibercept seja mínima.

Linearidade/ não linearidade

Consistente com a disposição do fármaco mediada pelo alvo, o aflibercept livre exhibe uma depuração (não linear) mais rápida em doses inferiores a 2 mg/kg, provavelmente devido à ligação de alta afinidade do aflibercept aos VEGF endógenos. A depuração linear observada no intervalo posológico de 2 a 9 mg/kg deve-se provavelmente a mecanismos de eliminação biológicos não saturáveis tais como o catabolismo proteico.

Outras populações especiais

Idosos

Não existe nenhum efeito da idade na farmacocinética do aflibercept livre.

Raça

Não foi identificado nenhum efeito da raça na análise populacional.

Sexo

O sexo foi a covariância mais significativa para explicar a variabilidade interindividual da depuração e volume do aflibercept livre com uma depuração 15,5% superior e um volume de distribuição 20,6% superiores no sexo masculino em relação ao sexo feminino. Estas diferenças não afetam a exposição devido à dosagem com base no peso e não são necessárias nenhuma alteração posológica com base no sexo.

Peso

O peso teve um efeito na depuração do aflibercept livre e volume de distribuição resultando num aumento de 29% na exposição do aflibercept em doentes com peso ≥ 100 kg.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos formais com ZALTRAP em doentes com insuficiência hepática. Numa análise farmacocinética populacional com dados de 1507 doentes com vários tipos de doenças malignas avançadas a receber ZALTRAP com ou sem quimioterapia, 63 doentes com insuficiência hepática ligeira (bilirrubina total $>1,0 \times - 1,5 \times$ LSN e qualquer AST) e 5 doentes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total $>1,5 \times - 3 \times$ LSN e qualquer AST) foram tratados com ZALTRAP. Nestes doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada, não houve efeito na depuração do aflibercept. Não existem dados disponíveis para os doentes com insuficiência hepática grave (bilirrubina total $>3 \times$ LSN e qualquer AST).

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos formais com ZALTRAP em doentes com insuficiência renal. Uma análise farmacocinética populacional foi conduzida com dados de 1507 doentes com vários tipos de doenças malignas avançadas a receber ZALTRAP com ou sem quimioterapia. Esta população incluía: 549 doentes com insuficiência renal ligeira (CL_{CR} entre 50-80 ml/min), 96 doentes com insuficiência renal moderada (CL_{CR} entre 30-50 ml/min) e 5 doentes com insuficiência renal grave ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Esta análise farmacocinética populacional não revelou nenhuma diferença clinicamente significativas na depuração ou na exposição sistémica (AUC) do aflibercept livre em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada com uma dose de 4 mg/kg de ZALTRAP quando comparado com a população global estudada. Não pode ser tirada nenhuma conclusão para os doentes com insuficiência renal grave devido aos dados disponíveis serem muito limitados. Nos poucos doentes com insuficiência renal grave, a exposição ao fármaco foi semelhante à observada em doentes com função renal normal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade animal e farmacologia

Semanalmente/de duas em duas semanas, a administração intravenosa de aflibercept a macacos *Cynomolgus* durante pelo menos 6 meses resultou em alterações no osso (efeitos na placa de crescimento e no esqueleto axial e apendicular), cavidade nasal, rim, ovário e glândula suprarrenal. A maioria das descobertas relacionadas com o aflibercept foram observadas desde a administração da dose mais baixa testada correspondente a exposições plasmáticas até perto das dos doentes a quem são administradas doses terapêuticas. A maior parte dos efeitos induzidos pelo aflibercept foram reversíveis após um período sem fármaco de 5 meses com exceção dos efeitos no esqueleto e na cavidade nasal. A maior parte dos efeitos foram considerados como estando relacionados com a atividade farmacológica do aflibercept.

Em coelhos, a administração de aflibercept resultou num atraso na cicatrização de feridas. Em modelos de feridas na pele incisionais e excisionais em toda a espessura, a administração de aflibercept reduziu a resposta fibrosa, a neovascularização, a hiperplasia epidérmica/reepitelização e a resistência à rutura. O aflibercept aumentou a tensão arterial em roedores normotensos.

Carcinogénese e mutagénese

Não foram conduzidos estudos para avaliar a carcinogenicidade ou a mutagenicidade do aflibercept.

Compromisso da fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com aflibercept em animais para avaliar o efeito na fertilidade.

Contudo, os resultados de um estudo de toxicidade de dose repetida sugerem que existe um potencial para o aflibercept comprometer a função reprodutiva e a fertilidade. Em macacos *Cynomolgus* do sexo feminino sexualmente maduros foi evidenciada a inibição da função do ovário e o desenvolvimento folicular. Estes animais também perderam o ciclo menstrual normal. Em macacos *Cynomolgus*

sexualmente maduros do sexo masculino foi observado um decréscimo na motilidade do esperma e um aumento na incidência das anomalias morfológicas dos espermatozoides. Não houve margem para exposição dos doentes em relação a estes efeitos. Estes efeitos foram totalmente reversíveis no espaço de 8-18 semanas após a última injeção.

Toxicidade reprodutiva e desenvolvimento

Demonstrou-se que o aflibercept é embriotóxico e teratogénico quando administrado por via intravenosa a coelhas grávidas de 3 em 3 dias durante o período de organogénese (6 a 18 dias de gestação) em doses de aproximadamente 1 a 15 vezes a dose humana de 4 mg/kg de 2 em 2 semanas. Os efeitos observados incluíam diminuição dos pesos corporais maternos, um número aumentado de reabsorções fetais e uma incidência aumentada de malformações fetais, viscerais e externas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Cloreto de sódio
Citrato de sódio dihidratado
Ácido cítrico monohidratado
Polissorbato 20
Fosfato de sódio dibásico, heptahidratado
Fosfato de sódio monobásico, monohidratado
Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos ou solventes exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Após diluição no saco para perfusão

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas a 2°C-8°C e durante 8 horas a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os prazos de validade em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ultrapassar as 24 horas a 2 – 8°C, exceto quando a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- 4 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro borosilicatado transparente (tipo I) de 5 ml, selado com uma rolha com rebordo com uma cápsula de fecho flip-off e com um selo de garantia revestido inserido. Embalagem com 1 frasco para injetáveis ou 3 frascos para injetáveis.
- 8 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro borosilicatado transparente (tipo I) de 10 ml selado com uma rolha com rebordo com uma cápsula de fecho flip-off e com um selo de garantia revestido inserido. Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ZALTRAP é um concentrado estéril, sem conservantes e não pirogénico, como tal a solução para perfusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando procedimentos de manuseamento seguros e uma técnica asséptica.

Devem tomar-se precauções quando se está a manusear ZALTRAP, tendo em conta a utilização de instrumentos de controlo, equipamento de proteção pessoal (por ex. luvas) e os procedimentos de preparação.

Preparação da solução para perfusão

- Inspeccionar visualmente o frasco para injetáveis de ZALTRAP antes da utilização. A solução concentrada deve apresentar-se clara e sem partículas.
- Com base na dose requerida para o doente, retirar o volume necessário de concentrado de ZALTRAP do frasco para injetáveis. Pode ser necessário mais de um frasco para injetáveis para a preparação da solução para perfusão.
- Diluir até atingir o volume de administração necessário com uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou uma solução para perfusão de glucose 5%. A concentração da solução final para perfusão intravenosa de ZALTRAP deve ser mantida dentro do intervalo de 0,6 mg/ml a 8 mg/ml de aflibercept.
- Devem ser utilizados sacos para perfusão de PVC contendo DEHP ou sacos para perfusão de poliolefina.
- A solução diluída deve ser inspeccionada visualmente para deteção de eventuais partículas em suspensão e descoloração antes de ser utilizada. Se for observada qualquer descoloração ou partículas em suspensão, a solução reconstituída deve ser eliminada.
- ZALTRAP apresenta-se num frasco para injetáveis para uma única utilização. Não reintroduzir no frasco para injetáveis depois da punção inicial. Qualquer concentrado não utilizado deve ser eliminado.

Administração da solução de perfusão

As soluções diluídas de ZALTRAP devem ser administradas utilizando conjuntos de perfusão contendo um filtro de polietersulfona com 0,2 micra.

Os conjuntos de perfusão devem ser feitos de um dos seguintes materiais:

- cloreto de polivinilo (PVC) contendo di (2 etilhexil) ftalato (DEHP)
- PVC sem DEHP contendo trioctilo trimelitato (TOTM)
- Polipropileno
- PVC revestido com polietileno
- Poliuretano

Os filtros feitos de fluoreto de polivinilideno (PVDF) ou nylon não devem ser usados.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 01 fevereiro 2013
Data da última renovação: 21 setembro 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de sSegurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZALTRAP 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão
aflibercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 4 ml contém 100 mg de aflibercept (25 mg/ml).
Um frasco para injetáveis de 8 ml contém 200 mg de aflibercept (25 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: sacarose, cloreto de sódio, citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, polissorbato 20, fosfato de sódio dibásico heptahidratado, fosfato de sódio monobásico monohidratado, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

100 mg/4 ml
1 frasco
3 frascos

200 mg/8 ml
1 frasco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Frasco para injetáveis de dose-única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para via intravenosa. Utilizar apenas após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Prazo de validade após diluição: ver o folheto informativo.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/814/001 1 frasco para injetáveis (100 mg/4 ml)
EU/1/12/814/002 3 frascos para injetáveis (100 mg/4 ml)
EU/1/12/814/003 1 frasco para injetáveis (200 mg/8 ml)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ZALTRAP 25 mg/ml concentrado estéril
aflibercept
Apenas para via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ZALTRAP 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão aflibercept

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente ou de o disponibilizar a futuros prestadores de cuidados de saúde.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ZALTRAP e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado ZALTRAP
3. Como é administrado ZALTRAP
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ZALTRAP
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ZALTRAP e para que é utilizado

O que é ZALTRAP e como é que funciona

ZALTRAP contém a substância ativa aflibercept, uma proteína que funciona bloqueando o crescimento de novos vasos sanguíneos no tumor. O tumor necessita de nutrientes e oxigénio do sangue de forma a crescer. Através do bloqueio do crescimento dos vasos sanguíneos, ZALTRAP ajuda a parar ou a diminuir o crescimento do tumor.

Para que é utilizado ZALTRAP

ZALTRAP é um medicamento utilizado para tratar cancro do colón e do reto avançados (partes do intestino grosso) em adultos. Será administrado com outros medicamentos chamados ‘quimioterapia’, incluindo ‘5-fluorouracilo’, ‘ácido folínico’ e ‘irinotecano’.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado ZALTRAP

Não utilize ZALTRAP:

- se tem alergia ao aflibercept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- no seu olho, uma vez que pode danificá-lo gravemente.

Por favor leia também os folhetos informativos dos outros medicamentos (‘quimioterapia’) que fazem parte do seu tratamento, para ver se eles são adequados para si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para ver se existem quaisquer razões pelas quais não pode utilizar estes medicamentos.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado ZALTRAP e durante o seu tratamento se:

- tem quaisquer problemas de hemorragias ou se verificar qualquer hemorragia após o tratamento (ver secção 4) ou se sentir cansaço extremo, fraqueza, tonturas ou se tiver alterações na cor das

suas fezes. Se a hemorragia for grave, o seu médico irá interromper o seu tratamento com ZALTRAP. Isto deve-se ao facto de ZALTRAP poder aumentar o risco de hemorragia.

- tem quaisquer problemas com a sua boca ou dentes, tais como uma saúde dental fragilizada, doença gengival, ou extração planeada de um dente e especialmente se já foi tratado com bisfosfonato (usado para tratar ou prevenir doenças ósseas). Tem sido notificado em doentes com cancro tratados com Zaltrap, um efeito colateral chamado osteonecrose (lesão óssea no maxilar). Pode ser aconselhado a fazer um check-up dentário antes de iniciar o tratamento com Zaltrap. Durante o tratamento com Zaltrap, deve manter uma boa higiene oral (incluindo escovar regularmente os dentes) e fazer check-ups dentários de rotina. Se usar próteses dentárias, deve certificar-se que se encaixam corretamente. Se também tiver recebido anteriormente ou estiver a receber bisfosfonatos de administração intravenosa, o tratamento dentário ou cirurgia dentária, (por exemplo, extrações de dentes) deve ser evitado. Informe o seu médico sobre o seu tratamento dentário e informe o seu dentista que está a ser tratado com Zaltrap. Contacte imediatamente o seu médico e o seu dentista durante e após o tratamento com Zaltrap se tiver algum problema com a sua boca ou dentes, tais como dentes soltos, dor ou inchaço, não-cicatrização de feridas ou secreção purulenta, uma vez que estes podem ser sinais de osteonecrose da mandíbula.
- tem doenças em que o seu intestino está inflamado, tais como uma secção infetada da parede do intestino (também chamada de 'diverticulite'), úlceras no estômago ou colite. Isto deve-se ao facto de ZALTRAP poder aumentar o risco de perfuração (formação de buracos) na parede do intestino. Se isto lhe acontecer, o seu médico irá interromper o seu tratamento com ZALTRAP.
- tiver tido ligações anormais semelhantes a tubos ou passagens no interior do corpo entre os órgãos internos e a pele ou outros tecidos (também chamadas de 'fistulas'). Se desenvolver uma ligação ou uma passagem durante o tratamento, o seu médico irá interromper o seu tratamento com ZALTRAP.
- tem tensão arterial elevada. ZALTRAP pode causar um aumento da tensão arterial (ver secção 4) e o seu médico irá necessitar de monitorizar a sua tensão arterial e pode ajustar os seus medicamentos para a tensão arterial ou a sua dose de ZALTRAP. Como tal, é importante que diga ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tem outros problemas cardíacos uma vez que a tensão arterial elevada pode fazer com que estes piorem.
- se tiver ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.
- sentir falta de ar (dispneia) quando fizer esforços ou quando se deitar, cansaço excessivo ou inchaço nas pernas, podem ser sinais de insuficiência cardíaca
- tem sinais de um coágulo sanguíneo (ver secção 4). Os sinais de um coágulo sanguíneo podem variar dependendo de onde este aparece (por exemplo, pulmões, perna, coração ou cérebro) mas podem incluir sintomas como dor no peito, tosse, falta de ar ou dificuldade em respirar. Outros sinais podem incluir inchaço de uma ou ambas as pernas, dor ou sensibilidade em uma ou em ambas as pernas, descoloração e calor da pele na perna afetada ou veias visíveis. Também se pode apresentar como adormecimento repentino ou sensação de fraqueza na face, braços ou pernas. Outros sinais incluem sentir-se confuso, problemas com a visão, com o andar, com a coordenação ou com o equilíbrio, problemas ao falar ou fala indistinta. Se tiver quaisquer destes sintomas, fale com o seu médico imediatamente uma vez que o seu médico poderá querer tratar os seus sintomas e parar o seu tratamento com ZALTRAP.
- tem problemas nos rins (proteína na urina), uma vez que o seu médico irá monitorizar a função do seu rim e pode necessitar de ajustar a sua dose de ZALTRAP.
- o número dos seus glóbulos brancos está demasiado baixo. ZALTRAP pode causar uma redução na contagem de glóbulos brancos no seu sangue e neste caso o seu médico irá monitorizar a sua

contagem de glóbulos brancos e pode dar-lhe medicamentos adicionais para a aumentar. Se os seus glóbulos brancos estão baixos, o seu médico pode necessitar de atrasar o seu tratamento.

- tem diarreia grave ou prolongada, sente-se indisposto (náuseas) ou está enjoado (vómitos) – estes podem causar perda grave de fluidos corporais (chamada ‘desidratação’). O seu médico pode necessitar de o tratar com outros medicamentos e/ou fluidos administrados por via intravenosa.
- alguma vez teve quaisquer alergias – podem ocorrer reações alérgicas graves durante o tratamento com ZALTRAP (ver secção 4). O seu médico pode necessitar de tratar a reação alérgica ou interromper o seu tratamento com ZALTRAP.
- teve uma extração de um dente ou qualquer tipo de cirurgia nas últimas 4 semanas ou se vai ser operado ou submetido a um procedimento médico ou dentário, ou se tem uma ferida após a cirurgia que ainda não cicatrizou. O seu médico irá interromper temporariamente o tratamento antes e depois da cirurgia.
- tiver ataques (convulsões). Se tiver alterações na sua visão ou confusão, o seu médico pode interromper o seu tratamento com ZALTRAP.
- tem 65 anos de idade ou mais e teve diarreia, tonturas, fraqueza, perda de peso ou perda grave de fluidos corporais (chamada ‘desidratação’). O seu médico deverá monitorizá-lo cuidadosamente.
- o seu nível de atividades diárias está limitado ou piora com o tratamento. O seu médico deverá monitorizá-lo cuidadosamente.

Se qualquer das situações acima descritas se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado ZALTRAP e durante o tratamento.

Durante o tratamento, o seu médico irá realizar um número de testes para monitorizar o funcionamento do seu organismo e como o medicamento está a funcionar. Estes testes podem incluir análises ao sangue e à urina, raios X ou outras técnicas de rastreamento e/ou outros testes.

ZALTRAP é administrado através de perfusão (gota-a-gota) numa das suas veias (‘intravenosa’) para tratar cancro avançado do cólon ou do reto. ZALTRAP não deve ser injetado no olho, uma vez que pode danificá-lo gravemente.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não é para crianças ou adolescentes com menos de 18 anos porque a segurança e o benefício de utilizar ZALTRAP em crianças e adolescentes não foram demonstrados.

Outros medicamentos e ZALTRAP

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto pode incluir medicamentos não sujeitos a receita médica ou medicamentos à base de plantas.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não deve utilizar ZALTRAP durante a gravidez a não ser que você e o seu médico decidam que o benefício para si é superior do que qualquer risco possível para si ou para o seu feto.

Se é uma mulher que pode ficar grávida tem de utilizar contraceção efetiva (ver a secção “Contraceção” abaixo para detalhes sobre contraceção feminina). Este medicamento pode prejudicar o seu feto uma vez que pode impedir a formação de novos vasos sanguíneos.

Se está a amamentar, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento. Deve fazê-lo porque não se sabe se este medicamento passa para o leite materno.

ZALTRAP pode afetar a fertilidade masculina e feminina. Fale com o seu médico se planeia ter um filho.

Contraceção

Mulheres que podem ter filhos têm de utilizar contraceção efetiva:

- durante o tratamento com ZALTRAP e
- durante 3 meses após a última dose de tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode ter efeitos secundários que afetam a sua visão, concentração ou capacidade de reação. Se isto se verificar, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

ZALTRAP contém sódio

Este medicamento contém até 22 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 1,1% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como é administrado ZALTRAP

ZALTRAP ser-lhe-á administrado por um médico ou um enfermeiro que tenha experiência na utilização de 'quimioterapia'. É administrado por perfusão (gota-a-gota) numa das suas veias ('intravenoso'). ZALTRAP não deve ser injetado no olho, uma vez que pode danificá-lo gravemente.

O medicamento deve ser diluído antes de ser administrado. Informações práticas sobre o manuseamento e a administração de ZALTRAP para médicos, enfermeiros e farmacêuticos quando estiverem a utilizar este medicamento são disponibilizados com este folheto.

Que quantidade e com que frequência irá receber o tratamento

- A perfusão (gota-a-gota) dura cerca de 1 hora.
- Normalmente deve receber uma perfusão de 2 em 2 semanas.
- A dose recomendada é 4 mg por cada quilograma do seu peso corporal. O seu médico irá decidir qual dose correta para si.
- O seu médico irá decidir com que frequência lhe será administrado o medicamento e se necessita de alterar a dose.

ZALTRAP será administrado com outros medicamentos para a quimioterapia incluindo '5-fluorouracilo', 'ácido folínico' e 'irinotecano'. O seu médico irá decidir as doses apropriadas para estes outros medicamentos quimioterapêuticos.

O tratamento continuará enquanto o seu médico achar que o tratamento é benéfico para si e os efeitos secundários forem aceitáveis.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários listados abaixo verificaram-se quando ZALTRAP foi administrado em conjunto com quimioterapia.

Efeitos secundários graves

Fale com o seu médico imediatamente, se verificar quaisquer dos seguintes efeitos secundários graves – pode necessitar de tratamento médico urgente:

- **Hemorragia: Muito frequente** (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas) – inclui hemorragia do nariz, mas também pode incluir hemorragia grave no seu intestino e noutras partes do corpo, que podem levar à morte. Nos sinais podem incluir-se: sentir-se muito cansado, fraco e/ou tonto, ou ter alterações na cor das suas fezes.
- **Dor na boca, dentes e / ou maxilar, inchaço ou não cicatrização de feridas na boca ou maxilar, secreção purulenta, dormência ou sensação de peso no maxilar, ou perda de um dente: Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas) - Estes sintomas podem ser sinais de problemas no osso do maxilar (osteonecrose). Informe imediatamente o seu médico e dentista se sentir estes sintomas durante o tratamento com Zaltrap ou após a interrupção do tratamento.
- **Perfurações no intestino** (também chamado de ‘perfuração gastrointestinal’): **Pouco frequente** (pode afetar até 1 em 100 pessoas) – uma perfuração no estômago, no tubo de alimentação ou no intestino. Pode levar à morte. Os sinais podem incluir dor no estômago, sentir-se enjoado (vómitos), febre ou arrepios.
- **Ligações ou passagens no interior do corpo entre os órgãos internos e a pele ou outros tecidos** (também chamadas de ‘fistulas’): **Frequente** (pode afetar até 1 em 10 pessoas) – estas ligações anormais semelhantes a um tubo ou passagens podem formar-se, por exemplo, entre o intestino e a sua pele. Por vezes, dependendo de onde isto ocorre, pode ter uma descarga pouco habitual nesse local. Se não tem a certeza contacte o seu médico.
- **Tensão arterial elevada** (também chamada de ‘hipertensão’): **Muito frequente** (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas) – pode desenvolver-se ou ficar pior. Se a tensão arterial não for controlada, pode causar um acidente vascular cerebral, problemas cardíacos e renais. O seu médico deve verificar a sua tensão arterial durante o seu tratamento.
- **Falência cardíaca** (também designada de insuficiência cardíaca); **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas) - Os sinais podem incluir falta de ar quando se deitar ou quando se esforçar, cansaço excessivo ou pernas inchadas.
- **Bloqueio das artérias por um coágulo sanguíneo** (também chamados de ‘fenómenos tromboembólicos arteriais’): **Frequente** (pode afetar até 1 em 10 pessoas) – pode levar a um acidente vascular cerebral ou a um ataque cardíaco. Os sinais podem incluir dor no peito ou sensação de peso no tórax, adormecimento repentino ou sensação de fraqueza na face, braços ou pernas. Outros sinais incluem sentir-se confuso, problemas com a visão, com o andar, com a coordenação ou com o equilíbrio, problemas ao falar ou fala indistinta.
- **Bloqueio das veias por um coágulo sanguíneo** (também chamado de ‘fenómenos tromboembólicos venosos’): **Frequente** (pode afetar até 1 em 10 pessoas) – pode incluir um coágulo sanguíneo nos pulmões ou nas pernas. Os sinais podem incluir dor no peito, tosse, ter falta de ar, dificuldades em respirar ou tossir sangue. Outros sintomas incluem inchaço de uma ou ambas as pernas, dor ou sensibilidade em uma ou em ambas as pernas enquanto está de pé ou a andar, calor na pele na perna afetada, vermelhidão ou descoloração da pele na perna afetada ou veias visíveis.
- **Proteína na urina** (também chamada de ‘proteinúria’): **Muito frequente** (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas) – visto muito frequentemente nas análises. Pode incluir inchaço dos pés ou de todo o corpo e pode estar relacionado com uma doença dos rins.
- **Contagem de glóbulos brancos baixa** (também chamada de ‘neutropenia’): **Muito frequente** (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas) – pode causar infeções graves. O seu médico irá realizar

análises ao sangue regularmente para verificar as contagens dos seus glóbulos brancos ao longo do seu tratamento. Se a contagem dos seus glóbulos brancos estiver demasiado baixa, pode também receitar-lhe um medicamento chamado 'G-CSF' para ajudar a prevenir as complicações. Sinais de uma infeção podem incluir: febre, arrepios, tosse, ardor ao passar água ou dores musculares. Deve verificar a sua temperatura frequentemente durante o tratamento com este medicamento.

- **Diarreia e desidratação: Muito frequente** (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas) para a diarreia e **Frequente** (pode afetar até 1 em 10 pessoas) para a desidratação – diarreia grave e má disposição (vómitos) pode fazer com que perca demasiados fluidos corporais (chamada 'desidratação') e sais corporais (eletrólitos). Os sinais podem incluir tonturas especialmente quando se levanta depois de ter estado sentado. Pode necessitar de ir a um hospital para receber tratamento. O seu médico pode dar-lhe medicamentos para parar ou tratar a diarreia e para o enjoo (vómitos).
- **Reações alérgicas: Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas) – podem acontecer poucos minutos após a sua perfusão. Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupção ou comichão, vermelhidão da pele, sentir-se tonto ou desmaiar, ter falta de ar, peito ou garganta apertados ou inchaço da face. Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tem quaisquer destes sinais durante ou pouco depois de uma perfusão de ZALTRAP.
- **Feridas que cicatrizam lentamente ou que não cicatrizam: Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas) – ocorre quando uma cicatriz tem dificuldades em cicatrizar ou em ficar fechada ou se uma ferida já cicatrizada volta a abrir. O seu médico irá parar o tratamento com este medicamento durante pelo menos 4 semanas antes da cirurgia planeada e até que a ferida esteja completamente cicatrizada.
- **Um efeito secundário que afeta o seu sistema nervoso** (chamado 'síndrome de encefalopatia posterior reversível' ou SEPR): **Pouco frequente** (pode afetar até 1 em 100 pessoas) – os sinais podem incluir: dor de cabeça, alterações visuais, sentir-se confuso ou convulsões com ou sem tensão arterial elevada.

Fale com o seu médico imediatamente se verificar quaisquer dos efeitos secundários descritos acima.

Outros efeitos secundários incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- descida no número de glóbulos brancos (leucopenia)
- descida no número de certas células no sangue que o ajudam a coagular (trombocitopenia)
- diminuição do apetite
- dor de cabeça
- hemorragias nasais
- alterações na voz, por ex. desenvolvimento de voz rouca
- dificuldade em respirar
- feridas dolorosas na boca
- dor de estômago
- inchaço e adormecimento das mãos e dos pés que acontece com a quimioterapia (chamado de 'síndrome de Eritrodisestesia Palmoplantar')
- sentir-se cansado ou fraco
- perda de peso
- problema no rim com um aumento na creatinina (um marcador da função renal)
- problema no fígado com um aumento nas enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infeção do trato urinário
- inflamação no interior do nariz e na parte superior da garganta
- dor na boca ou na garganta

- corrimento nasal
- hemorroidas, hemorragia ou dor retal
- inflamações no interior da boca
- dor de dentes
- alterações na cor da pele.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- um aumento das proteínas na urina, um aumento no colesterol no sangue e inchaço devido a fluídos em excesso (edema) (também chamado de ‘síndrome nefrótica’)
- coágulo sanguíneo em vasos sanguíneos muito pequenos (também chamado de ‘microangiopatia trombótica’).

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ZALTRAP

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Informações sobre a conservação e prazo de utilização de ZALTRAP, após ter sido diluído e estar pronto para utilização, estão descritas na secção ‘Informação prática para profissionais de saúde sobre como preparar e manusear ZALTRAP 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão’ no final deste folheto.

Não utilize ZALTRAP se verificar partículas ou descoloração do medicamento no frasco para injetáveis ou saco para perfusão.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ZALTRAP

- A substância ativa é aflibercept. Um ml de concentrado contém 25 mg de aflibercept. Um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado contém 100 mg de aflibercept. Um frasco para injetáveis de 8 ml de concentrado contém 200 mg de aflibercept.
- Os outros ingredientes são: sacarose, cloreto de sódio, citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico monohidratado, polissorbato 20, fosfato de sódio dibásico heptahidratado, fosfato de sódio

monobásico monohidratado, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de ZALTRAP e conteúdo da embalagem

ZALTRAP é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril). O concentrado é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarela, pálida.

- 4 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro borosilicatado transparente (tipo I) de 5 ml selado com uma rolha com rebordo com uma cápsula de fecho flip-off e com um selo de garantia revestido inserido. Embalagem com 1 frasco para injetáveis ou 3 frascos para injetáveis.
- 8 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro borosilicatado transparente (tipo I) de 10 ml selado com uma rolha com rebordo com uma cápsula de fecho flip-off e com um selo de garantia revestido inserido. Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

INFORMAÇÃO PRÁTICA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE SOBRE COMO PREPARAR E MANUSEAR ZALTRAP 25 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO

Esta informação complementa as secções 3 e 5 para o utilizador.

É importante que leia todo o conteúdo deste procedimento antes da preparação da solução para perfusão.

ZALTRAP é um concentrado estéril, sem conservantes e não pirogénico, como tal a solução para perfusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando procedimentos de manuseamento seguros e uma técnica asséptica.

Devem tomar-se precauções quando se está a manusear ZALTRAP, considerando a utilização de instrumentos de controlo, equipamento de proteção pessoal (por ex. luvas) e os procedimentos de preparação.

Preparação da solução para perfusão

- Inspeccionar visualmente o frasco para injetáveis de ZALTRAP antes da utilização. A solução concentrada deve apresentar-se clara e sem partículas.
- Com base na dose requerida para o doente, retirar o volume necessário de concentrado de ZALTRAP do frasco para injetáveis. Pode ser necessário mais de um frasco para injetáveis para a preparação da solução para perfusão.
- Diluir até atingir o volume de administração necessário com uma solução de cloreto de sódio 9 mg / ml (0,9 %) ou uma solução para perfusão de glucose 5%. A concentração da solução para perfusão intravenosa final de ZALTRAP deve ser mantida dentro do intervalo de 0,6 mg / ml a 8 mg / ml de aflibercept.
- Devem ser utilizados sacos para perfusão de PVC contendo DEHP ou sacos para perfusão de poliolefina.
- A solução diluída deve ser inspecionada visualmente para deteção de eventuais partículas em suspensão e descoloração antes de ser utilizada. Se for observada qualquer descoloração ou partículas em suspensão, a solução reconstituída deve ser eliminada.
- ZALTRAP apresenta-se num frasco para injetáveis para uma única utilização. Não reintroduzir no frasco para injetáveis depois da punção inicial. Qualquer concentrado não utilizado deve ser eliminado.

Prazo de validade após diluição no saco para perfusão

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas a 2°C-8°C e durante 8 horas a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão deve ser utilizada imediatamente.

Se não for utilizada imediatamente, os prazos de validade em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ultrapassar as 24 horas a 2°C – 8°C, exceto quando a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

Modo de administração

ZALTRAP deve ser administrado apenas sob a forma de perfusão intravenosa durante 1 hora. Devido à hiperosmolaridade (1000 mOsmol/kg) do concentrado de ZALTRAP, o concentrado de ZALTRAP não diluído não deve ser administrado sob a forma de bólus intravenoso. ZALTRAP não deve ser administrado como uma injeção intravítrea (ver secção 2 do folheto informativo).

Cada frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão é destinado apenas a uma única utilização (dose única).

As soluções diluídas de ZALTRAP devem ser administradas utilizando conjuntos de perfusão contendo um filtro de polietersulfona com 0,2 micra.

Os conjuntos de perfusão devem ser feitos de um dos seguintes materiais:

- cloreto de polivinilo (PVC) contendo di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP)
- PVC sem DEHP contendo trioctilo-trimelitato (TOTM)
- polipropileno
- PVC revestido com polietileno
- poliuretano

Os filtros feitos de fluoreto de polivinilideno (PVDF) ou nylon não devem ser usados.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.