NOMBRE DEL MEDICAMENTO. ZALTRAP 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 25 mg de aflibercept*. Un vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de aflibercept. Un vial de 8 ml de concentrado contiene 200 mg de aflibercept. * Aflibercept se produce en un sistema de expresión mamífero en Ovario de Hámster Chino (CHO) K1 por tecnología de ADN recombinante. Excipiente(s) con efecto conocido: Cada vial de 4 ml contiene 0,484 mmol de sodio, es decir 11,118 mg de sodio, y el vial de 8 ml contiene 0,967 mmol de sodio, es decir 22,236 mg de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). El concentrado es una solución transparente, de incolora a color amarillo pálido. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** ZALTRAP, en combinación con quimioterapia con irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI), está indicado en adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM), que es resistente a o ha progresado después de un régimen con oxaliplatino. **Posología y método de administración.** ZALTRAP se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Posología. La dosis recomendada de ZALTRAP, administrada en perfusión intravenosa durante 1 hora, es 4 mg/kg de peso corporal, seguido del régimen FOLFIRI. Esto se considera un ciclo de tratamiento. El régimen FOLFIRI a utilizar es 180 mg/m^2 de irinotecan en perfusión intravenosa, durante 90 minutos, y 400 mg/m^2 de ácido folínico (racémico dl) en perfusión intravenosa, durante 2 horas, al mismo tiempo el día 1, utilizando un catéter en Y, seguido de 400 mg/m^2 de 5-fluorouracilo (5-FU) en bolo intravenoso, seguido de 2.400 mg/m^2 de 5-FU en perfusión intravenosa continua, durante 46 horas. El ciclo de tratamiento se repite cada 2 semanas. El tratamiento con ZALTRAP debe continuar hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable. *Modificación de la dosis*. El tratamiento con ZALTRAP se debe interrumpir en caso de (ver sección 4.4): • hemorragia grave • perforación gastrointestinal (GI) • formación de fístulas • hipertensión no controlada adecuadamente con terapia antihipertensiva o crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva • insuficiencia cardiaca y disminución de la fracción de eyección • eventos tromboembólicos arteriales (ETA) • eventos tromboembólicos venosos de grado 4 (incluyendo embolismo pulmonar) • síndrome nefrótico o microangiopatía trombótica (MAT) • reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia) (ver secciones 4.3 y 4.4) • dificultad en cicatrización de heridas, que requiera intervención médica • síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (conocido también como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)). Antes de una cirugía electiva, el tratamiento con ZALTRAP debe suspenderse temporalmente durante, al menos, 4 semanas (ver sección 4.4).

ZALTRAP/FOLFIRI Retraso del tratamiento o modificación de la dosis	
Neutropenia o trombocitopenia (ver secciones 4.4 y 4.8)	La administración de ZALTRAP/FOLFIRI se debe retrasar hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥1,5 x 10^9/litro o el recuento de plaquetas sea ≥75 x 10^9/litro.
Neutropenia febril o sepsis neutropénica	La dosis de irinotecan se debe reducir un 15-20% en los ciclos posteriores. Si hay recurrencia, las dosis de 5-FU en bolo y perfusión se deben reducir, adicionalmente, un 20% en los ciclos posteriores. Si hay recurrencia después de reducir las dosis de irinotecan y 5-FU, se podría considerar la reducción de la dosis de ZALTRAP a 2 mg/kg. Puede ser necesario el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).
Reacciones de hipersensibilidad, de leves a moderadas a ZALTRAP (incluyendo rubor, sarpullido, urticaria y prurito) (ver sección 4.4)	Se debe suspender temporalmente la perfusión, hasta que la reacción desaparezca. Se puede utilizar tratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos como esté indicado clínicamente. En los ciclos posteriores, puede considerarse el pre-tratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos.
Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia) (ver secciones 4.3 y 4.4)	Se debe interrumpir el tratamiento con ZALTRAP/FOLFIRI y administrarse el tratamiento médico apropiado.
ZALTRAP Retraso del tratamiento y modificación de la dosis	
Hipertensión (ver sección 4.4)	Se debe suspender temporalmente el tratamiento con ZALTRAP, hasta que se controle la hipertensión. En caso de recurrencia significativa o hipertensión severa, a pesar del tratamiento óptimo, se debe suspender ZALTRAP hasta que la hipertensión se controle y reducir la dosis a 2 mg/kg en los ciclos posteriores.
Proteinuria (ver sección 4.4)	Se debe suspender el tratamiento con ZALTRAP cuando la proteinuria sea ≥2 g/24 horas y reanudarse cuando la proteinuria sea <2 g/24 horas. En caso de recurrencia, se debe suspender el tratamiento hasta que la proteinuria sea <2 g/24 horas y, a continuación, reducir la dosis a 2 mg/kg.
Modificación de la dosis de FOLFIRI cuando se utiliza combinado con ZALTRAP	
Estomatitis grave y síndrome de Eritrodisestesia Palmo-Plantar	Se debe reducir el bolo de 5-FU y se debe reducir un 20% la dosis de perfusión.
Diarrea grave	Se debe reducir la dosis de irinotecan un 15-20%. Si en un ciclo posterior reaparece la diarrea grave, la dosis de 5-FU en bolo y perfusión se debe reducir también un 20%. Si persiste la diarrea grave con ambas reducciones de la dosis, se debe interrumpir el régimen FOLFIRI. Puede utilizarse tratamiento con medicamentos antidiarreicos y rehidratación según necesidades.

Para otras toxicidades relacionadas con irinotecan, 5-FU o ácido folínico, consultar la correspondiente ficha técnica del producto en vigor. Poblaciones especiales. *Pacientes de edad avanzada*. En el estudio pivotal en CCRM, el 28,2% de los pacientes tenían ≥65 y <75 años de edad y el 5,4% de los pacientes tenían ≥75 años. No es necesario ajustar la dosis de ZALTRAP en los pacientes de edad avanzada. *Insuficiencia hepática*. No se han realizado estudios formales con ZALTRAP en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). Los datos clínicos sugieren que no hay que variar la dosis de aflibercept en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No hay datos respecto a la administración de aflibercept en pacientes con insuficiencia hepática grave. *Insuficiencia renal*. No se han realizado estudios formales con ZALTRAP en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Los datos clínicos sugieren que no hace falta cambiar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave son muy limitados; por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución. *Población pediátrica*. No existe una recomendación de uso específica de ZALTRAP en población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico. Método de administración. ZALTRAP se administra sólo como perfusión intravenosa, durante 1 hora. Debido a la hiperosmolaridad del concentrado de ZALTRAP (1000 mOsmol/kg), no debe administrarse el concentrado de ZALTRAP sin diluir como bolo intravenoso. ZALTRAP no se debe administrar como inyección intravítrea (ver secciones 4.3 y 4.4). Cada vial de concentrado para solución para perfusión es de un solo uso (unidosis). *Precauciones antes de manipular o administrar el medicamento*. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, y de los sets de perfusión para administración, ver sección 6.6. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a aflibercept o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Uso oftálmico / intravítreo, debido a las propiedades hiperosmóticas de ZALTRAP (ver sección 4.4). Respecto a las contraindicaciones de los componentes de FOLFIRI (irinotecan, 5-FU y ácido folínico), consultar las correspondientes fichas técnicas del producto en vigor. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Hemorragia. En pacientes tratados con aflibercept se ha notificado un aumento del riesgo de hemorragia, incluyendo episodios hemorrágicos graves y en ocasiones fatales (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de sangrado gastrointestinal y otros sangrados graves. No se debe administrar aflibercept a pacientes con hemorragia grave (ver sección 4.2). Se ha notificado trombocitopenia en pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI. Se recomienda monitorizar el recuento sanguíneo completo (hemograma) con plaquetas, a nivel basal, antes del inicio de cada ciclo de aflibercept y cuando sea clínicamente necesario. La administración de ZALTRAP/FOLFIRI se debe retrasar hasta que el recuento de plaquetas sea ≥75 x 10^9/litro (ver sección 4.2). Insuficiencia cardiaca y disminución de la fracción de eyección. Se ha notificado insuficiencia cardiaca y disminución de la fracción de eyección en pacientes tratados con ZALTRAP. Se debe considerar realizar evaluaciones basal y periódicas de la función ventricular izquierda mientras los pacientes estén recibiendo Zaltrap. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca y disminución de la fracción de eyección. Se debe suspender ZALTRAP en pacientes que experimenten insuficiencia cardiaca y disminución de la fracción de eyección. Perforación gastrointestinal. Se ha notificado perforación GI, incluyendo perforación GI mortal, en pacientes tratados con aflibercept (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de perforación GI. El tratamiento con aflibercept se debe interrumpir en pacientes que experimenten perforación GI (ver sección 4.2). Formación de fístulas. En pacientes tratados con aflibercept se ha producido la formación de fístulas, implicando localizaciones GI y no GI (ver sección 4.8). En pacientes que desarrollen fístulas se debe interrumpir el tratamiento con aflibercept (ver sección 4.2). Hipertensión. En pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se ha observado un aumento de riesgo de hipertensión de grado 3-4 (incluyendo hipertensión y un caso de hipertensión esencial) (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento con aflibercept, debe controlarse adecuadamente la hipertensión pre-existente. Si no puede controlarse adecuadamente la hipertensión, no se debe iniciar el tratamiento con aflibercept. Se recomienda controlar la presión

sanguínea cada dos semanas, incluyendo antes de cada administración o como esté clínicamente indicado durante el tratamiento con aflibercept. En el caso que se produzca hipertensión durante el tratamiento con aflibercept, se debe controlar adecuadamente la presión sanguínea con el tratamiento antihipertensivo apropiado y se debe monitorizar regularmente la presión sanguínea. En caso de recurrencia significativa o hipertensión grave, a pesar del tratamiento óptimo, se debe suspender aflibercept, hasta que se controle la hipertensión, y se debe reducir la dosis de aflibercept a 2 mg/kg para los ciclos posteriores. Si no se puede controlar adecuadamente la hipertensión con el tratamiento antihipertensivo apropiado o la reducción de dosis de aflibercept, o si se produce una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con aflibercept (ver sección 4.2). La hipertensión puede exacerbar la insuficiencia cardiovascular subyacente. Se debe actuar con precaución cuando se trate con ZALTRAP a pacientes con un historial de insuficiencia cardiovascular clínicamente significativa, como insuficiencia coronaria, o insuficiencia cardiaca congestiva. Los pacientes con NYHA clase III o insuficiencia cardiaca congestiva IV no deben ser tratados con ZALTRAP. Aneurisma y disecciones arteriales. El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de ZALTRAP, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma. Eventos trombóticos y embólicos. *Eventos tromboémbolicos arteriales (ETA)*. En pacientes tratados con aflibercept, se han observado ETA (incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, angina de pecho, trombo intracardiaco, infarto de miocardio, embolismo arterial y colitis isquémica) (ver sección 4.8). En pacientes que experimenten un ETA se debe interrumpir el tratamiento con aflibercept (ver sección 4.2). *Eventos tromboembólicos venosos (ETV)*. En pacientes tratados con aflibercept se han notificado ETV, incluyendo trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (infrecuentemente fatal) (ver sección 4.8). En pacientes con eventos tromboembólicos peligrosos para la vida (Grado 4) (incluyendo embolismo pulmonar), se debe interrumpir el tratamiento con ZALTRAP. En pacientes con Grado 3, la TVP se debe tratar con anticoagulantes, como esté clínicamente indicado, y se debe continuar la terapia con aflibercept. En caso de recurrencia, a pesar de la anticoagulación apropiada, se debe interrumpir el tratamiento con aflibercept. Los pacientes con eventos tromboembólicos Grado 3 o menor tienen que ser estrechamente monitorizados. Proteinuria. En pacientes tratados con aflibercept, se ha observado proteinuria grave, síndrome nefrótico y microangiopatía trombótica (MAT) (ver sección 4.8). Antes de cada administración de aflibercept, se debe controlar la proteinuria mediante análisis de orina con tira reactiva y/o el índice proteína / creatinina en orina (UPCR), para comprobar el desarrollo o el agravamiento de la proteinuria. Los pacientes con una tira reactiva de ≥2+ para proteínas o un UPCR >1 o un índice proteína/creatinina (UPCR) >100 mg/mmol deben someterse a una recogida de orina de 24 horas. Para valores ≥2 gramos de proteinuria/24 horas, se debe suspender la administración de aflibercept y reanudarse cuando la proteinuria sea <2 gramos/24 horas. Si reaparece, se debe suspender la administración hasta llegar a <2 gramos/24 horas y, a continuación, se debe reducir la dosis a 2 mg/kg. En los pacientes que desarrollen síndrome nefrótico o MAT, se debe interrumpir el tratamiento con aflibercept (ver sección 4.2). Neutropenia y complicaciones neutropénicas. En los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se ha observado una incidencia más alta de complicaciones neutropénicas (neutropenia febril e infección neutropénica) (ver sección 4.8). Se recomienda la monitorización del hemograma (CBC) con recuento diferencial, a nivel basal y antes del inicio de cada ciclo de aflibercept. Se debe retrasar la administración de ZALTRAP/FOLFIRI hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥1,5 x 109/l (ver sección 4.2). Se puede considerar el uso terapéutico de G-CSF en la primera aparición de neutropenia de grado ≥3 y en la profilaxis secundaria, en pacientes que puedan tener alto riesgo de complicaciones neutropénicas. Diarrea y deshidratación. En los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, se ha observado una mayor incidencia de diarrea grave (ver sección 4.8). Se debe iniciar la modificación de la dosis del régimen FOLFIRI (ver sección 4.2), la administración de antidiarreicos y la rehidratación que sea necesaria. Reacciones de hipersensibilidad. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad en los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI (ver sección 4.8). En el caso de que se produzca una reacción de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia), se debe interrumpir el tratamiento con aflibercept y tomar las medidas médicas apropiadas (ver sección 4.2). En el caso de una reacción de hipersensibilidad de leve a moderada a ZALTRAP (incluyendo rubor, erupción, urticaria y prurito), se debe suspender temporalmente la administración de aflibercept, hasta que se resuelva la reacción. Puede iniciarse el tratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos, como esté clínicamente indicado. En los ciclos posteriores, puede considerarse el pre-tratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos (ver sección 4.2). Se debe actuar con precaución cuando se vuelva a tratar a pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, ya que, en algunos pacientes, se ha observado hipersensibilidad recurrente a pesar de la prevención, incluyendo el uso de corticosteroides. Cicatrización comprometida. Aflibercept dificultó la cicatrización en modelos animales (ver sección 5.3). Se ha notificado que aflibercept potencialmente puede dificultar la cicatrización (dehiscencia de la herida, fuga de la anastomosis, ver sección 4.8). Antes de cirugía electiva, se debe suspender aflibercept durante, al menos, 4 semanas. Se recomienda que no se inicie del tratamiento con aflibercept durante, al menos, 4 semanas después de cirugía mayor y nunca antes de que haya cicatrizado completamente la herida. Para cirugía menor, como colocación de un catéter venoso central, biopsia y extracción dental, puede iniciarse/reanudarse el tratamiento con aflibercept una vez que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se debe interrumpir el tratamiento con aflibercept en pacientes con cicatrización comprometida que requiera intervención médica (ver sección 4.2). Osteonecrosis mandibular (ONM). Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Zaltrap, varios de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Zaltrap y bifosfonatos por vía intravenosa. Los procedimientos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de iniciar el tratamiento con Zaltrap se debe considerar realizar un examen dental y un cuidado dental preventivo apropiado. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa se debe evitar procedimientos dentales invasivos, en la medida de lo posible (ver sección 4.8). Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). En el estudio pivotal fase III de pacientes con CCRM no se notificó EPR. En otros estudios, se notificó EPR en pacientes tratados con aflibercept, como monoterapia y en combinación con otras quimioterapias (ver sección 4.8). El síndrome EPR puede presentarse con alteración del estado mental, convulsiones, náuseas, vómitos, cefalea o alteraciones visuales. El diagnóstico de síndrome EPR se confirma mediante Imagen por Resonancia Magnética (IRM) del cerebro. En los pacientes que desarrollen síndrome EPR se debe interrumpir el tratamiento con Aflibercept (ver sección 4.2). Pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad tienen un aumento de riesgo de diarrea, mareos, astenia, pérdida de peso y deshidratación. Se recomienda una estrecha monitorización para detectar y tratar rápidamente los signos y síntomas de la diarrea y la deshidratación y para minimizar el riesgo potencial (ver sección 4.8). Insuficiencia renal. Hay datos muy limitados para pacientes con insuficiencia renal, tratados con aflibercept. No se requiere un ajuste de la dosis de aflibercept (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2). Estado funcional y comorbilidades. Los pacientes con un estado funcional ECOG ≥2, o que tengan comorbilidades importantes, pueden tener mayor riesgo de bajo resultado clínico y deben controlarse cuidadosamente para detectar deterioro clínico de forma temprana. Uso intravítreo no indicado. ZALTRAP es una solución hiperosmótica, que no está formulada para ser compatible con el medio intraocular. ZALTRAP no debe administrarse como inyección intravítrea (ver sección 4.3). ZALTRAP contiene sodio. Este medicamento contiene hasta 22 mg de sodio por vial, equivalente al 1,1% de la ingesta máxima diaria 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Trazabilidad. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** El análisis farmacocinético de población y las comparaciones entre estudios no revelaron ninguna interacción farmacocinética fármaco-fármaco entre aflibercept y el régimen FOLFIRI. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres. Las mujeres en edad fértil deben saber que tienen que evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con ZALTRAP y deben estar informadas del peligro potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil y los hombres fértiles deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta, como mínimo, 6 meses después de la última dosis de tratamiento. Embarazo. No hay datos del uso de aflibercept en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Puesto que la angiogénesis es crítica para el desarrollo fetal, la inhibición de la angiogénesis tras la administración de ZALTRAP puede tener efectos adversos sobre el embarazo. ZALTRAP debe utilizarse únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial durante el embarazo. Si la paciente se queda embarazada mientras está siendo tratada con ZALTRAP, debe ser informada del peligro potencial para el feto. Lactancia. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de ZALTRAP sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos sobre los lactantes. No se sabe si aflibercept se excreta en la leche humana. No puede excluirse un riesgo para los lactantes. Se debe decidir si se deja la lactancia materna o se discontinúa el tratamiento con ZALTRAP, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el bebé y el beneficio de la terapia para la mujer. Fertilidad. Sobre la base de los estudios en monos, hay probabilidad de que la fertilidad masculina y femenina esté comprometida durante el tratamiento con aflibercept (ver sección 5.3). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de ZALTRAP sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Si los pacientes experimentan síntomas que afecten a su visión o concentración, o a su capacidad de reacción, deben saber que no pueden conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8). **Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. La seguridad de ZALTRAP en combinación con FOLFIRI se evaluó en 1216 pacientes, tratados previamente para el cáncer colorrectal metastásico, de los cuales, 611 pacientes fueron tratados con 4 mg/kg de ZALTRAP, cada dos semanas (un ciclo), y 605 pacientes fueron tratados con placebo/FOLFIRI, en un estudio fase III. Los pacientes recibieron una media de 9 ciclos del régimen ZALTRAP/FOLFIRI. Las reacciones adversas más comunes notificadas (de todos los grados, incidencia ≥20%) con una incidencia un 2% mayor, como mínimo, para el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el régimen placebo/FOLFIRI, fueron, en orden decreciente de frecuencia: leucopenia, diarrea, neutropenia, proteinuria, aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), estomatitis, fatiga, trombocitopenia, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), hipertensión, pérdida de peso, disminución de apetito, epistaxis, dolor abdominal, disfonía, aumento de la creatinina sérica y cefalea (ver Tabla 1). Las reacciones más comunes de Grado 3-4 notificadas (incidencia ≥5%) con una incidencia un 2% mayor, como mínimo, para el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el régimen placebo/FOLFIRI, en orden decreciente de frecuencia, fueron: neutropenia, diarrea, hipertensión, leucopenia, estomatitis, fatiga, proteinuria y astenia (ver Tabla 1). Las reacciones adversas más frecuentes, que dieron lugar a la discontinuación permanente del tratamiento en ≥1% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, fueron: alteraciones vasculares (3,8%), incluyendo hipertensión (2,3%), infecciones (3,4%), astenia/fatiga (1,6%, 2,1%), diarrea (2,3%), deshidratación (1%), estomatitis (1,1%), neutropenia (1,1%), proteinuria (1,5%) y embolismo pulmonar (1,1%). Tabla de reacciones adversas. En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio notificadas en los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI, según la clasificación de órganos y categorías de frecuencia del sistema MedDRA. Las reacciones adversas en la Tabla 1 se definen como cualquier reacción adversa clínica o anomalía con una incidencia ≥ 2% mayor (todos los grados) en el grupo tratamiento aflibercept en comparación con el grupo tratamiento placebo en el estudio CCRM incluyendo aquellos que no alcanzaron este umbral pero fueron consistentes con la clase anti-VEGF y no fueron vistos en cualquier estudio con aflibercept. La intensidad de las reacciones adversas se ha clasificado de acuerdo con la versión 3.0 de la escala NCI CTC (grado ≥3 = G ≥3). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias están basadas en todos los grados y se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	
Categoría de frecuencia	**Todos los grados**	**Grados ≥3**
Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	Infección (1)	Infección (1)
Frecuentes	Infección/sepsis neutropénica (1) Infección del tracto urinario Nasofaringitis	Infección/sepsis neutropénica (1)
Poco frecuentes		Infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Leucopenia (2) Neutropenia (1),(2) Trombocitopenia (2)	Leucopenia (2) Neutropenia (2)
Frecuentes	Neutropenia febril	Neutropenia febril Trombocitopenia (2)
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	Hipersensibilidad (1)	
Poco frecuentes		Hipersensibilidad (1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes	Disminución del apetito Pérdida de peso	
Frecuentes	Deshidratación (1)	Deshidratación (1) Disminución del apetito Pérdida de peso
Trastornos cardiacos		
Poco frecuentes	Insuficiencia cardiaca	
Raras	Disminución de la fracción de eyección	
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Cefalea	
Frecuentes		Cefalea
Poco frecuentes	SEPR (1),(4)	SEPR (1),(4)
Trastornos vasculares		
Muy frecuentes	Hipertensión (1) Hemorragia (1)	Hipertensión
Frecuentes	Tromboembolismo arterial (1) Tromboembolismo venoso (1)	Tromboembolismo arterial (1) Tromboembolismo venoso (1) Hemorragia (1)
No conocida	Aneurismas y disecciones arteriales	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	Disnea Epistaxis Disfonía	
Frecuentes	Dolor orofaríngeo Rinorrea	
Poco frecuentes		Disnea Epistaxis Disfonía Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Diarrea (1) Estomatitis Dolor abdominal Dolor abdominal superior	Diarrea (1) Estomatitis
Frecuentes	Hemorragia rectal Fístulas (1) Estomatitis aftosa Hemorroides Proctalgia Dolor dental	Dolor abdominal Dolor abdominal superior
Poco frecuentes	Perforación GI (1)	Perforación GI (1) Hemorragia rectal Fístulas (1) Estomatitis aftosa Proctalgia

En el estudio pivotal de CCRM se produjo anemia, náuseas, vómitos, estreñimiento, alopecia, aumento de fosfatasa alcalina e hiperbilirrubinemia en ≥20% de los pacientes. Estos resultados fueron comparables entre grupos y la diferencia entre grupos no superó una incidencia de ≥2% para el régimen ZALTRAP/FOLFIRI. Descripción de reacciones adversas seleccionadas. *Hemorragia*. Los pacientes tratados con ZALTRAP tienen un mayor riesgo de hemorragia, incluyendo acontecimientos hemorrágicos graves y, a veces, mortales. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificaron episodios de sangrado/hemorragia (de todos los grados) en un 37,8% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con un 19,0% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. La forma de sangrado más frecuente fue epistaxis menor (Grado 1-2) en el 27,7% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI. En el 2,9% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se notificó hemorragia de Grado 3-4, incluyendo hemorragia GI, hematuria y hemorragia post-tratamiento, en comparación con el 1,7% de los pacientes que recibieron el régimen placebo/FOLFIRI. En otros estudios, en pacientes que recibían ZALTRAP, se produjo hemorragia intracraneal grave y hemorragia/hemoptisis pulmonar, incluyendo casos mortales (ver sección 4.4). *Perforación gastrointestinal*. Se ha notificado perforación GI, incluyendo perforación GI mortal, en los pacientes tratados con ZALTRAP. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificó perforación GI (de todos los grados) en 3 de los 611 pacientes (0,5%) tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en 3 de los 605 pacientes (0,5%) tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Hubo episodios de perforación GI de Grado 3-4 en 3 pacientes (0,5%) tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en 2 pacientes (0,3%) tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. A lo largo de los tres estudios clínicos Fase III controlados con placebo (poblaciones con cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón), la incidencia de la perforación GI (de todos los grados) fue del 0,8% para los pacientes tratados con ZALTRAP y del 0,3% para los pacientes tratados con placebo. Se produjo perforación GI de Grado 3-4 en el 0,8% de los pacientes tratados con ZALTRAP y en el 0,2% de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4). *Formación de fístulas*. En los pacientes tratados con ZALTRAP se formaron fístulas con implicación de localizaciones GI y no GI. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificaron fístulas (anales, enterovesicales, enterocutáneas, colovaginales, intestinales) en 9 de los 611 pacientes (1,5%) tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, y en 3 de los 605 pacientes (0,5%) tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. En 2 pacientes (0,3%) tratados con ZALTRAP y en 1 paciente (0,2%) tratado con placebo se formaron fístulas GI de Grado 3. A lo largo de los tres estudios clínicos Fase III controlados con placebo (poblaciones con cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón), la incidencia de fístula (todos los grados) fue del 1,1% en pacientes tratados con ZALTRAP y del 0,2% en pacientes tratados con placebo. Se produjo fístula grado 3-4 en el 0,2% de pacientes tratados con ZALTRAP y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4). *Hipertensión*. En el estudio pìvotal de pacientes con CCRM, se notificó hipertensión (todos los grados) en el 41,2% de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI y en el 10,7% de los pacientes tratados con placebo/FOLFIRI. En los pacientes que recibieron el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se encontró un aumento de riesgo de hipertensión de Grado 3-4 (incluyendo hipertensión y un caso de hipertensión esencial). En el 1,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI y en el 19,1% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se notificó hipertensión de Grado 3 (que necesitó un ajuste de la terapia antihipertensiva existente o el tratamiento con más de un medicamento). En 1 paciente (0,2%) tratado con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se notificó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva). Entre los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI que desarrollaron hipertensión de Grado 3-4, en el 54% de los casos comenzó durante los dos primeros ciclos de tratamiento (ver sección 4.4). *Eventos trombóticos y embólicos. Eventos tromboembólicos arteriales*. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificaron ETA (incluyendo ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, angina de pecho, trombo intracardiaco, infarto de miocardio, embolismo arterial y colitis isquémica) en el 2,6% de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI y en el 1,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. En 11 (1,8%) de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI y en 3 (0,5%) de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI se notificaron episodios de Grado 3-4. A lo largo de los tres estudios clínicos Fase III controlados con placebo (poblaciones con cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón), la incidencia de ETA (todos los grados) fue del 2,3% en pacientes tratados con ZALTRAP y del 1,7% en pacientes tratados con placebo. Se produjo ETA grado 3-4 en el 1,7% de pacientes tratados con ZALTRAP y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4). *Eventos tromboembólicos venosos*. Los ETV incluyen trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, hubo ETV de todos los grados en el 9,3% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en el 7,3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Hubo ETV de Grado 3-4 en el 7,9% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en el 6,3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Se produjo embolismo pulmonar en el 4,6% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en el 3,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Durante los tres estudios clínicos Fase III controlados con placebo (poblaciones con cáncer colorrectal, de páncreas y de pulmón), la incidencia de ETV (de todos los grados) fue del 7,1% para los pacientes tratados con ZALTRAP y del 7,1% para los pacientes tratados con placebo. *Proteinuria*. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificó proteinuria (compilación de datos clínicos y de laboratorio) en el 62,2% de

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	
Categoría de frecuencia	**Todos los grados**	**Grados ≥3**
Trastornos hepatobiliares		
Muy frecuentes	Aumento de la AST (2) Aumento de la ALT (2)	
Frecuentes		Aumento de la AST (2) Aumento de la ALT (2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Síndrome de Eritrodiestesia Palmo-Plantar	
Frecuentes	Hiperpigmentación cutánea	Síndrome de Eritrodiestesia Palmo-Plantar
Poco frecuentes	Cicatrización comprometida (1)	Cicatrización comprometida (1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Poco frecuentes	Osteonecrosis mandibular (ONM)	
Trastornos renales y urinarios		
Muy frecuentes	Proteinuria (1),(3) Aumento de la creatinina sérica	
Frecuentes		Proteinuria (1),(3)
Poco frecuentes	Síndrome nefrótico (1) Microangiopatía trombótica (1)	Síndrome nefrótico (1) Microangiopatía trombótica (1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	Condiciones asténicas	Condiciones asténicas

Nota: Las reacciones adversas se notificaron utilizando la versión 13.1 de MedDRA y se clasificaron con la versión 3.0 de la escala NCI CTC.
(1) Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" en esta sección.
(2) Según los valores de laboratorio (porcentajes realizados en pacientes con pruebas de laboratorio).
(3) Compilación de datos clínicos y de laboratorio.
(4) No notificados en estudios de CCRM; sin embargo se ha notificado SEPR en pacientes de otros estudios tratados con aflibercept en monoterapia y en combinación con otras quimioterapias diferentes a FOLFIRI

los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el 40,7% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Se produjo proteinuria de Grado 3-4 en el 7,9% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el 1,2% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. En 2 pacientes (0,5%) tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se produjo síndrome nefrótico, en comparación con ninguno de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. A un paciente tratado con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, que presentaba proteinuria e hipertensión, se le diagnosticó microangiopatía trombótica (MAT). A lo largo de los tres estudios clínicos Fase III controlados con placebo (poblaciones con cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón), la incidencia de síndrome nefrótico fue del 0,5% en pacientes tratados con ZALTRAP y del 0,1% en pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4). *Neutropenia y complicaciones neutropénicas*. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificó neutropenia (de todos los grados) en el 67,8% de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI y en el 56,3% de los pacientes tratados con placebo/FOLFIRI. En el 36,7% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se observó neutropenia de Grado 3-4, en comparación con el 29,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. La complicación más frecuente de Grado 3-4 fue la neutropenia febril, en el 4,3% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el 1,7% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Se produjo infección/sepsis neutropénica de Grado 3-4 en el 1,5% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en el 1,2% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI (ver sección 4.4). *Infecciones*. Las infecciones se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron el régimen ZALTRAP/FOLFIRI (46,2%, todos los grados; 12,3%, Grado 3-4) que en los pacientes que recibieron el régimen placebo/FOLFIRI (32,7%, todos los grados; 6,9%, Grado 3-4), incluyendo infección del tracto urinario, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, infección en el lugar del catéter e infección dental. *Diarrea y deshidratación*. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se observó diarrea en el 69,2% de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI y en el 56,5% de los pacientes tratados con placebo/FOLFIRI. Se observó deshidratación (todos los grados) en el 9,0% de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI y en el 3,0% de los pacientes tratados con placebo/FOLFIRI. Se notificó diarrea de Grado 3-4 en el 19,3% de los pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el 7,8% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. Se notificó deshidratación de Grado 3-4 en el 4,3% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI (ver sección 4.4). *Reacciones de hipersensibilidad*. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificaron reacciones graves de hipersensibilidad en el 0,3% de los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en el 0,5% de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI (ver sección 4.4). *Cicatrización comprometida*. El tratamiento con ZALTRAP está asociado con el potencial de comprometer la cicatrización de heridas (dehiscencia de la herida, pérdida anastomótica). En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se notificó cicatrización comprometida en 3 pacientes (0,5%) tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI y en 5 pacientes (0,8%) tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. En 2 pacientes (0,3%) tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI se notificó cicatrización comprometida de Grado 3, en comparación con ninguno de los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI. A lo largo de los tres estudios clínicos Fase III controlados con placebo (poblaciones con cáncer de páncreas, colorrectal y de pulmón), la incidencia de cicatrización comprometida (todos los grados) fue del 0,5% en pacientes tratados con ZALTRAP y del 0,4% en pacientes tratados con placebo. Se produjo cicatrización comprometida grado 3-4 en el 0,2% de pacientes tratados con ZALTRAP y en ninguno de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4). *Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*. En el estudio pivotal Fase III de pacientes con CCRM no se notificó SEPR. En otros estudios, se notificó SEPR en pacientes tratados con ZALTRAP, en monoterapia (0,5%) y en combinación con otras quimioterapias (ver sección 4.4). *Otras reacciones adversas y anomalías de laboratorio notificadas con una diferencia ≥5% (todos los grados) en los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI, frente al tratamiento con el régimen placebo/FOLFIRI*. Las siguientes reacciones adversas y anomalías de laboratorio se notificaron con una diferencia ≥5% (todos los grados) en los pacientes tratados con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI frente al régimen placebo/FOLFIRI (en orden decreciente de frecuencia): leucopenia (78,3% vs 72,4% todos los grados; 15,6% vs 12,2% Grados 3-4), aumento de AST (57,5% vs 50,2% todos los grados; 3,1% vs 1,7%, Grados 3-4), estomatitis (50,1% vs 32,9%, todos los grados; 12,8% vs 4,6%, Grados 3-4), fatiga (47,8% vs 39,0%, todos los grados; 12,6% vs 7,8%, Grados 3-4), trombocitopenia (47,4% vs 33,8% todos los grados; 3,3% vs 1,7% Grados 3-4), aumento de ALT (47,3% vs 37,1%, todos los grados; 2,7% vs 2,2%, Grados 3-4), disminución del apetito (31,9% vs 23,8%, todos los grados; 3,4% vs 1,8%, Grados 3-4), pérdida de peso (31,9% vs 14,4%, todos los grados; 2,6% vs 0,8%, Grados 3-4), disfonía (25,4% vs 3,3%, todos los grados; 0,5% vs 0, Grados 3-4), cefalea (22,3% vs 8,8%, todos los grados; 1,6% vs 0,3%, Grados 3-4), astenia (18,3% vs 13,2%, todos los grados; 5,1% vs 3,0%, Grados 3-4), síndrome de Eritrodiestesia Palmo-Plantar (11,0% vs 4,3%, todos los grados; 2,8% vs 0,5%, Grados 3-4) e hiperpigmentación cutánea (8,2% vs 2,8%, todos los grados; 0 vs 0, Grados 3-4). Población pediátrica. No se ha establecido la seguridad en pacientes pediátricos. Otras poblaciones especiales. *Pacientes de edad avanzada*. De los 611 pacientes tratados con ZALTRAP/FOLFIRI en el estudio pivotal de pacientes con CCRM, 172 (28,2%) tenían ≥65 y <75 años y 33 (5,4%) tenían ≥75 años. Los pacientes de edad avanzada (≥65 años) pueden experimentar reacciones adversas con mayor probabilidad. La incidencia de diarrea, mareos, astenia, reducción de peso y deshidratación aumentó ≥5% en los pacientes de edad avanzada, en comparación con los pacientes jóvenes. Los pacientes de edad avanzada deben monitorizarse estrechamente para detectar el desarrollo de diarrea y deshidratación potencial (ver sección 4.4). *Insuficiencia renal*. En los pacientes que recibieron ZALTRAP, las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, a nivel basal, en los estudios clínicos Fase III, controlados con placebo (N=352) fueron comparables con las de aquellos pacientes sin insuficiencia renal (N=642). Un número limitado de pacientes con insuficiencia renal moderada/grave a nivel basal (N=49) fueron tratados con ZALTRAP. En estos pacientes, los efectos no renales fueron, en general, comparables entre los pacientes con insuficiencia renal y los pacientes sin insuficiencia renal, excepto que se observó una incidencia >10% superior en la deshidratación (todos los grados) (ver sección 4.4). Inmunogenicidad. Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad para ZALTRAP. En todos los estudios oncológicos, en general, se observó una incidencia similar de respuestas de título bajo de anticuerpos anti-fármacos (ADA) (post nivel basal) en el análisis ADA, tanto en los pacientes tratados con placebo, como en los tratados con ZALTRAP (3,3% y 3,8%, respectivamente). En ninguno de los pacientes se detectaron respuestas de título alto de anticuerpos a aflibercept. Diecisiete (17) pacientes tratados con ZALTRAP (1,6%) y dos (2) pacientes tratados con placebo (0,2%) fueron también positivos en el análisis de anticuerpos neutralizantes. En el estudio pivotal de pacientes con CCRM, se observaron respuestas positivas en el ensayo ADA, con los niveles más altos en los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4%)], en comparación con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI [8/521 (1,5%)]. Los resultados en el análisis de anticuerpos neutralizantes en el estudio pivotal de CCRM fueron también mayores en los pacientes tratados con el régimen placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38%)] que con el régimen ZALTRAP/FOLFIRI [1/521 (0,19%)]. No se observó ningún impacto sobre el perfil farmacocinético de aflibercept en los pacientes que dieron positivo en los análisis de inmunogenicidad. Teniendo en cuenta los resultados similares del análisis ADA en los pacientes tratados con placebo o ZALTRAP, la incidencia real de inmunogenicidad con ZALTRAP basada en esos análisis está, probablemente, sobrevalorada. Los datos de inmunogenicidad dependen, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del análisis. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un análisis puede estar influida por varios factores, incluyendo el tratamiento de la muestra, el tiempo de recogida de la muestra, medicación concomitante y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos para ZALTRAP con la incidencia de anticuerpos para otros productos puede ser engañosa. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **Sobredosis.** No hay información sobre la seguridad de aflibercept, administrado en dosis superiores a los 7 mg/kg, cada 2 semanas, o 9 mg/kg, cada 3 semanas. Las reacciones adversas observadas más comúnmente con estas dosis fueron similares a las observadas con la dosis terapéutica. No hay un antídoto

específico para la sobredosis de ZALTRAP. Los casos de sobredosis deben tratarse con medidas de soporte adecuadas, particularmente en lo relativo a la monitorización y tratamiento de la hipertensión y la proteinuria. El paciente debe permanecer bajo estrecha supervisión médica para monitorizar las reacciones adversas (ver sección 4.8). **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Sacarosa. Cloruro de sodio. Citrato de sodio dihidrato. Ácido cítrico monohidrato. Polisorbato 20. Fosfato de sodio dibásico heptahidrato. Fosfato de sodio monobásico monohidrato. Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH). Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o solventes, excepto con los mencionados en la sección 6.6. **Periodo de validez.** Vial sin abrir. 3 años. Después de diluir en la bolsa de perfusión. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas, a 2ºC-8ºC, y durante 8 horas a 25ºC. Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar, normalmente, las 24 horas a 2-8ºC, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3. **Naturaleza y contenido del envase.** • 4 ml de concentrado en un vial de vidrio (tipo I) borosilicatado transparente de 5 ml, sellado con un tapón de brida con cápsula flip-off y disco de sellado. Cada envase contiene 1 ó 3 viales. • 8 ml de concentrado en un vial de vidrio (tipo I) borosilicatado transparente de 10 ml, sellado con un tapón de brida con cápsula flip-off y disco de sellado. Cada envase contiene 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** ZALTRAP es un concentrado estéril, sin conservantes, apirógeno, por lo que la solución para perfusión debe ser preparada por un profesional sanitario, utilizando procedimientos de manipulación seguros y una técnica aséptica. Debe actuarse con precaución al manejar ZALTRAP, teniendo en cuenta el uso de los equipos de contención, el equipo de protección personal (e.g. guantes) y los procedimientos de preparación. Preparación de la solución para perfusión. • Comprobar visualmente el vial de ZALTRAP antes de usarlo. La solución concentrada debe ser transparente y sin partículas. • Según la dosis requerida para el paciente, extraer el volumen necesario de ZALTRAP concentrado del vial. Puede ser necesario más de un vial para preparar la solución para perfusión. • Diluirlo hasta el volumen de administración requerido con solución de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa para perfusión al 5%. La concentración final de ZALTRAP para perfusión intravenosa debe mantenerse en el intervalo de 0,6 mg/ml a 8 mg/ml de aflibercept. • Deben utilizarse bolsas de perfusión de PVC conteniendo DEHP o bolsas de perfusión de poliolefina. • La solución diluida debe inspeccionarse para detectar la presencia de partículas y coloración anómala antes de la administración. Si se observa coloración anómala o partículas, debe desecharse la solución reconstituida. • ZALTRAP es un vial de un solo uso. No reutilizar el vial después de la punción inicial. La solución concentrada que no se utilice debe eliminarse. Administración de la solución para perfusión. Las soluciones diluidas de ZALTRAP se deben administrar utilizando sets de perfusión que contengan un filtro de poliétersulfona de 0,2 micras. Los sets de perfusión deben estar fabricados de uno de los siguientes materiales: • cloruro de polivinilo (PVC) que contenga bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP) • PVC sin DEHP, que contenga trioctil trimelitato (TOTM) • polipropileno • polietileno recubierto de PVC • poliuretano. No deben utilizarse filtros de fluoruro de polivinilideno (PVDF) o de nylon. Eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Sanofi Winthrop Industrie. 82 avenue Raspail. 94250 Gentilly. Francia. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/12/814/001. EU/1/12/814/003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 01 febrero 2013. Fecha de la última revalidación: 21 septiembre 2017. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Noviembre 2022. **Representante Local:** sanofi-aventis, S.A. C/ Rosselló i Porcel, 21 - Barcelona - 08016 - España. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** ZALTRAP 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión - 1 vial con 4 ml de concentrado (CN: 696947.2): PVP: 450,91 €. PVP IVA: 468,95 € - 1 vial con 8 ml de concentrado (CN: 696952.6): PVP: 855,91 €. PVP IVA: 890,15 €. Financiado por el SNS. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.

CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.