



ZALTRAP[®]

(aflibercepte)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução para Diluição para Infusão

25 mg/mL

ZALTRAP®
aflibercepte

APRESENTAÇÕES

Solução concentrada para diluição para infusão 100 mg/4 mL: Embalagem com 1 frasco-ampola de 4 mL.

Solução concentrada para diluição para infusão 200 mg/8 mL: Embalagem com 1 frasco-ampola de 8 mL.

USO INTRAVENOSO (IV)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de ZALTRAP contém 25 mg de aflibercepte.

Excipientes: sacarose, cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico monohidratado, polissorbato 20, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico monohidratado, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico e água para injetáveis.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

ZALTRAP, em combinação com 5-fluoruracila, leucovorina, irinotecano (FOLFIRI), é indicado para pacientes com câncer colorretal (câncer do colo e do reto, que são partes do intestino) com metástase (CCRM), resistentes a ou que tenham progredido após um esquema contendo oxaliplatina.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

ZALTRAP através de seu princípio ativo, o aflibercepte, bloqueia a formação de novos vasos sanguíneos que suprem os tumores com oxigênio e nutrientes, inibindo, conseqüentemente o crescimento tumoral.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ZALTRAP é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade (alergia ou intolerância) severa conhecida ao aflibercepte ou a qualquer um dos excipientes (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Para contraindicações relacionadas ao irinotecano, ao 5-FU e à leucovorina (ácido folínico), consulte as informações atualizadas dos produtos nas respectivas bulas.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Hemorragia

Pacientes tratados com ZALTRAP tem um risco aumentado de hemorragia, incluindo eventos hemorrágicos severos e algumas vezes fatais (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de hemorragia gastrointestinal (relativos a estômago e intestino) e outras hemorragias severas. ZALTRAP não deve ser administrado a pacientes com hemorragia severa (vide “Como devo usar este medicamento?”).

- Insuficiência cardíaca e fração de ejeção diminuída

Insuficiência cardíaca (condição em que o coração é incapaz de bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo) e fração de ejeção diminuída foram relatadas em pacientes tratados com ZALTRAP. Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e fração de ejeção diminuída.

A terapia com ZALTRAP deve ser descontinuada em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca e fração de ejeção diminuída.

- Perfuração gastrointestinal

Foi relatada perfuração gastrointestinal (GI), incluindo perfuração gastrointestinal fatal em pacientes tratados com ZALTRAP (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de perfuração gastrointestinal. A terapia com ZALTRAP deve ser descontinuada em pacientes que sofrem perfuração gastrointestinal (vide “Como devo usar este medicamento?”).

- Formação de fistula (canal de comunicação anormal entre órgãos)

Ocorreu a formação de fistula em regiões gastrointestinais e não-gastrointestinais em pacientes tratados com ZALTRAP (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

A terapia com ZALTRAP deve ser descontinuada em pacientes que desenvolverem fistula.

- Hipertensão (pressão arterial elevada)

Foi observado um risco aumentado de hipertensão grau 3-4 (incluindo hipertensão e um caso de hipertensão essencial) em pacientes que receberam regime ZALTRAP/FOLFIRI (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Durante o tratamento com ZALTRAP a pressão arterial deve ser monitorada a cada duas semanas ou como indicado clinicamente. Em caso de hipertensão, o paciente deve ser tratado com terapia anti-hipertensiva adequada e ter a pressão arterial monitorada regularmente. A terapia com ZALTRAP deve ser suspensa em pacientes com hipertensão não controlada. Na recorrência de hipertensão severa, o medicamento deve ser suspenso até o controle da pressão e a dose de ZALTRAP deve ser reduzida a 2 mg/kg nos ciclos subsequentes. ZALTRAP deve ser descontinuado permanentemente se ocorrer crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva (aumento da pressão dentro da cabeça levando a dor, sonolência, confusão mental e visão turva) (vide “Como devo usar este medicamento?”).

A administração de ZALTRAP deve ser cuidadosa em pacientes com história clínica de doença do coração importante, tais como doenças nas coronárias (artérias importantes para distribuir sangue no coração) ou insuficiência cardíaca congestiva (condição em que o coração é incapaz de bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo). Não há experiência nos estudos clínicos da administração de ZALTRAP a pacientes com insuficiência cardíaca classe III ou IV (NYHA) (estágios mais avançados e graves da insuficiência cardíaca).

- Aneurismas e dissecção arterial

O uso de inibidores da via VEGF em pacientes com ou sem hipertensão pode promover a formação de aneurisma (inchaço/alargamento e enfraquecimento de parte de um vaso sanguíneo) e/ou dissecção arterial (ruptura na parede de um vaso sanguíneo). Antes de iniciar o tratamento com este medicamento, o risco deve ser cuidadosamente considerado em pacientes com fatores de risco como hipertensão ou histórico de aneurisma.

- Eventos tromboembólicos arteriais (relativo à obstrução de uma artéria por um coágulo do sangue)

Foram observados eventos tromboembólicos arteriais (ETA) (incluindo ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral, angina de peito, trombo intracardíaco, infarto do miocárdio, embolia arterial e colite isquêmica) em pacientes que receberam ZALTRAP (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

ZALTRAP deve ser descontinuado em pacientes que apresentaram uma obstrução de vaso por um coágulo do sangue (vide “Como devo usar este medicamento?”).

- Eventos tromboembólicos venosos (ETV)

Eventos tromboembólicos venosos (ETV), incluindo trombose venosa profunda (TVP) (formação ou presença de um coágulo sanguíneo dentro de uma veia) e embolia pulmonar (raramente fatal) (presença de um coágulo em uma artéria do pulmão) têm sido relatados em pacientes tratados com aflibercepte. O tratamento com ZALTRAP deve ser interrompido em pacientes com eventos tromboembólicos fatais (grau 4), incluindo embolia pulmonar. Pacientes com trombose venosa profunda Grau 3 devem ser tratados com anticoagulantes como clinicamente indicado, e a terapia com ZALTRAP deve ser continuada. Em caso de recorrência ocorre apesar da terapia com anticoagulantes apropriados, suspender a administração de ZALTRAP.

Pacientes com eventos tromboembólicos Grau 3 ou inferior devem ser cuidadosamente monitorizados.

- Proteinúria (presença aumentada de proteína na urina)

Foram observadas proteinúria severa, síndrome nefrótica (alterações na função renal, caracterizadas por perda de proteína na urina, e inchaço) e microangiopatia trombótica (lesão em pequenos vasos com a formação de coágulos) (MAT) em pacientes tratados com ZALTRAP (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Durante a terapia com ZALTRAP, o desenvolvimento ou agravamento da proteinúria deve ser avaliado através da análise da urina com tira-teste e/ou a razão de proteína creatinina urinária (RPCU). Pacientes com tira-teste para proteína $\geq 2+$ ou a RPCU > 1 devem ser submetidos a uma coleta de urina de 24 horas.

A administração de ZALTRAP deve ser suspensa em casos de eliminação de proteínas na urina ≥ 2 gramas na coleta em 24 horas. A administração deve ser retomada quando a eliminação de proteínas na urina for < 2 gramas em 24 horas. Em caso de recorrência, a suspensão deve ser feita até que a presença de proteínas na urina seja < 2 gramas em 24 horas, e então a dose de ZALTRAP deve ser reduzida para 2 mg/kg. A terapia com ZALTRAP em pacientes que desenvolverem síndrome nefrótica ou MAT deve ser descontinuada (vide “Como devo usar este medicamento?”).

- Neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue) ou complicações neutropênicas

Uma maior incidência de complicações neutropênicas (neutropenia febril e infecção neutropênica) foi relatada com o regime ZALTRAP/FOLFIRI (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Recomenda-se o monitoramento do hemograma completo no estado basal e antes do início de cada ciclo com ZALTRAP. A administração de ZALTRAP/FOLFIRI deve ser adiada até que a contagem de neutrófilos seja $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (vide “Como devo usar este medicamento?”). Em pacientes que podem estar sob risco aumentado para complicações neutropênicas, a utilização terapêutica de G-CSF na primeira ocorrência de neutropenia de grau ≥ 3 e a profilaxia secundária podem ser consideradas.

- Diarreia e desidratação

Houve maior incidência de diarreia severa com regime ZALTRAP/FOLFIRI (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

A modificação da dose no regime FOLFIRI (vide “Como devo usar este medicamento?”), o uso de medicamentos antidiarreicos e reidratação devem ser instituídos conforme necessidade.

- Reações de Hipersensibilidade (alergia ou intolerância)

No estudo pivotal de pacientes com câncer colorretal metastático (CCRM), foram reportadas reações de hipersensibilidade severas em pacientes tratados com regime ZALTRAP/FOLFIRI (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

No caso de eventos de reação de hipersensibilidade severa (incluindo broncoespasmo - contração dos brônquios levando a chiado no peito, dispneia - dificuldade respiratória ou falta de ar, angioedema - inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica e anafilaxia - reação de hipersensibilidade aguda) o tratamento deve ser descontinuado e a terapia apropriada deve ser administrada (vide “Como devo usar este medicamento?” e “Quando não devo usar este medicamento?”).

Em caso de reação de hipersensibilidade leve a moderada (incluindo rubor, erupção cutânea, urticária - erupção na pele, geralmente de origem alérgica, que causa coceira e prurido - coceira e/ou ardência) o tratamento deve ser suspenso temporariamente até que a reação termine. É aconselhado o tratamento com corticoesteroides e/ou anti-histamínicos, como indicado clinicamente. O pré-tratamento com corticoesteroides e/ou anti-histamínicos deve ser considerado nos ciclos subsequentes. O uso em pacientes com reações de hipersensibilidade prévia deve ser cauteloso uma vez que, apesar do tratamento profilático, foram observadas reações de hipersensibilidade (alergia ou intolerância) recorrentes em alguns pacientes.

- Complicações na cicatrização de feridas

ZALTRAP prejudica a cicatrização de feridas em modelos animais.

O tratamento com ZALTRAP está associado a um comprometimento potencial da cicatrização de feridas (deiscência da ferida - abertura completa ou parcial da ferida, vazamento anastomótico - perda de líquido ou sangue na junção de vasos ou órgãos) (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Suspender o uso de ZALTRAP por pelo menos 4 semanas antes de cirurgias eletivas.

É recomendável que ZALTRAP não seja iniciado antes de no mínimo 4 semanas após cirurgia de grande porte e não seja iniciado até que a ferida cirúrgica esteja completamente cicatrizada. Para pequenas cirurgias tais como colocação de acessos venosos, biópsia (remoção de uma pequena amostra de tecido a ser examinada para detecção de alterações nas células) ou extração dentária, ZALTRAP pode ser iniciado/retomado quando a ferida cirúrgica estiver completamente cicatrizada. ZALTRAP deve ser descontinuado em pacientes com cicatrização comprometida de feridas que requeiram intervenção médica (vide “Como devo usar este medicamento?”).

- Síndrome Leucoenceflopática Posterior Reversível (SLPR) (Síndrome caracterizada por dor de cabeça, convulsões e alterações no estado de consciência)

A SLPR (também conhecida como síndrome encefalopática posterior reversível - PRES) não foi relatada no estudo pivotal Fase III em pacientes com câncer colorretal metastático. A SLPR foi relatada em pacientes tratados com monoterapia de ZALTRAP e em combinação com outras quimioterapias.

A SLPR pode apresentar alteração do estado mental, convulsões, náuseas, vômitos, dor de cabeça ou distúrbios visuais. O diagnóstico de SLPR é confirmado por ressonância nuclear magnética (RNM) cerebral.

ZALTRAP deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvem SLPR (vide “Como devo usar este medicamento?”).

Gravidez

Os estudos de reprodução em coelhas grávidas mostraram que aflibercepte é embriotóxico teratogênico (que causa malformação congênita).

Não há dados sobre a utilização de aflibercepte em mulheres grávidas. Como a angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) é fundamental para o desenvolvimento fetal, sua inibição decorrente da administração de ZALTRAP pode resultar em eventos adversos na gravidez. ZALTRAP não é recomendado durante a gravidez ou para mulheres suscetíveis a engravidar. O aflibercepte só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o potencial risco para o feto.

Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante o uso de ZALTRAP e devem ser informadas do risco potencial para o feto.

A fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida durante o tratamento com ZALTRAP baseado em estudos em macacos. Estes achados foram reversíveis dentro de 8 a 18 semanas após a interrupção do tratamento.

Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos eficazes:

- Durante o tratamento com ZALTRAP
- Por 3 meses após a última dose do tratamento

Amamentação

Não foram realizados estudos para avaliar o impacto de ZALTRAP sobre a produção de leite, sua presença no leite materno ou seus efeitos sobre a criança em amamentação.

Não se sabe se aflibercepte é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas severas decorrentes do aflibercepte em bebês amamentados, a interrupção da amamentação ou da utilização do medicamento deve levar em conta a importância do medicamento para a mãe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram estudados os efeitos de aflibercepte sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os pacientes com sintomas que afetam sua visão ou concentração, ou sua capacidade de reagir, não devem conduzir ou utilizar máquinas.

Atenção diabéticos: ZALTRAP contém açúcar (200 mg/mL de sacarose).

Não se destina à administração intravítrea (no interior do olho).

ZALTRAP é uma solução hiperosmótica que não foi formulada para ser compatível com meio intraocular. ZALTRAP não deve ser administrado como uma injeção intravítrea.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos formais de interações medicamento-medicamento para aflibercepte.

Baseado nos estudos combinados Fase I e comparados aos dados históricos e publicados, aflibercepte não tem impacto na farmacocinética do irinotecano, 5-fluoruracila (5-FU), oxaliplatina, cisplatina, docetaxel, pemetrexede, gencitabina e erlotinibe.

Interferências em exames laboratoriais e de diagnóstico

Não foi avaliada a interferência de aflibercepte em exames laboratoriais e de diagnóstico.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

ZALTRAP deve ser mantido sob refrigeração (2 a 8°C). Proteger da luz.

Não utilize frascos se houver material particulado ou descoloração da solução.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As soluções diluídas de aflibercepte devem ser utilizadas imediatamente. Se não forem usadas imediatamente, as soluções diluídas de ZALTRAP podem ser armazenadas entre 2 a 8°C por até 24 horas, ou a 25°C por até 8 horas uma vez que ZALTRAP não contém conservantes.

Características do medicamento

Solução límpida incolor a amarelo pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Por ser um medicamento que deverá ser manipulado e administrado exclusivamente por profissionais especializados, as orientações para manipulação, diluição, preparo da infusão intravenosa, administração e descarte do medicamento, bem como o detalhamento da posologia para os diferentes focos e períodos de tratamento estão contidos no texto de bula destinado aos profissionais de saúde. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

A dose recomendada de ZALTRAP, administrada por infusão intravenosa durante 1 hora é de 4 mg/kg de peso corporal, seguido pelo regime FOLFIRI.

O regime FOLFIRI usado no estudo foi infusão intravenosa de irinotecano 180 mg/m² por 90 minutos e infusão IV de 400 mg/m² de leucovorina (ácido folínico) (dl racêmico) por 2 horas ao mesmo tempo no dia 1 e usando linha Y, seguido por bolus de 400mg/m² de 5-fluoruracila (5-FU), seguido por infusão IV contínua de 2.400 mg/m² de 5-FU por 46 horas.

Os ciclos de tratamento são repetidos a cada 2 semanas. O tratamento deve ser continuado até que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Não administrar a solução concentrada não diluída.

A administração deve ser somente por infusão intravenosa. Não administrar como injeção intravenosa (IV) ou em bolus. Não se destina a injeção intravítrea.

Compatibilidades e Incompatibilidades

Aflibercepte é compatível com:

- Conjuntos para infusão constituídos de cloreto de polivinila (PVC) contendo bis(2-etil-hexil) ftalato (DEHP), PVC livre de DEHP contendo trioctil trimelitato (TOTM), PVC revestido com polietileno, poliuretano ou polipropileno.
- Bolsas para infusão constituídas de PVC contendo DEHP ou poliolefina.
- Filtros constituídos de polietersulfona.

Os filtros à base de fluoreto de polivinilideno (PVDF) ou nylon não devem ser utilizados.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este produto não deve ser misturado a outros produtos ou diluentes exceto aqueles descritos no item “Preparação da solução para infusão”.

Populações especiais

- Crianças

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Em um estudo de dose escalada, de segurança e tolerabilidade, 21 pacientes com idade entre 2 a 21 anos (idade média de 12,9) com tumores sólidos, receberam ZALTRAP em doses que variaram de 2 a 3 mg/kg, IV, a cada duas semanas. A farmacocinética de aflibercepte livre foi avaliada em 8 destes pacientes (com idade entre 5 e 17 anos) (vide “Propriedades farmacocinéticas”). A dose máxima tolerada no estudo foi de 2,5 mg/kg, inferior à dose conhecida ser segura e eficaz em adultos com CCRM.

- Idosos

Não são necessários ajustes de dose de ZALTRAP para pacientes idosos.

- Insuficiência hepática (redução da função do fígado)

Não foram conduzidos estudos formais com ZALTRAP em pacientes com insuficiência hepática.

Baseado nos dados clínicos, a exposição de aflibercepte em pacientes com insuficiência do fígado leve e moderada foi semelhante àquela observada em pacientes com função normal do fígado. Os dados clínicos sugerem que nenhuma alteração na dose de aflibercepte é necessária em pacientes com insuficiência leve a moderada do fígado. Não há dados sobre a administração de aflibercepte em pacientes com insuficiência severa do fígado.

- Insuficiência renal (redução da função dos rins)

Não foram conduzidos estudos formais com ZALTRAP em pacientes com insuficiência renal.

Baseado nos dados clínicos, a exposição de aflibercepte em pacientes com insuficiência dos rins leve, moderada e severa foi semelhante àquela observada em pacientes com função normal dos rins. Os dados clínicos sugerem que nenhuma alteração na dose inicial de aflibercepte é necessária em pacientes com insuficiência dos rins leve a moderada. Há dados muito limitados do uso em pacientes com insuficiência severa dos rins; estes pacientes devem ser tratados com cautela.

Não há estudos dos efeitos de ZALTRAP administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por infusão intravenosa, conforme recomendado pelo médico.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.**

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico terá as instruções de quando administrar este medicamento para você. Entretanto, se você acha que uma dose não foi administrada, converse com seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A seguir são apresentadas as reações adversas e alterações laboratoriais (todos os graus) reportadas com maior incidência ($\geq 2\%$) em pacientes tratados com regime ZALTRAP/FOLFIRI.

A seguinte taxa de frequência é utilizada para as reações adversas a seguir:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Além da taxa de frequência, as reações adversas e alterações laboratoriais também podem ser classificadas quanto ao seu grau de gravidade, que varia de 1 a 4, sendo que o grau 1 é o menos grave e o grau 4, o mais grave.

Classe de Sistema Orgânico Termo Preferido n (%)	Placebo/ FOLFIRI (N=605)		ZALTRAP/ FOLFIRI (N=611)	
	Todos os graus	os Graus 3-4	Todos os graus	os Graus 3-4
Infecções e Infestações				
Infecção do Trato Urinário	37 (6,1%)	5 (0,8%)	56 (9,2%)	5 (0,8%)
Nasofaringite (infecção da mucosa da garganta próxima ao nariz)	15 (2,5%)	0	28 (4,6%)	0
Distúrbios do sangue e sistema linfático				
Leucopenia* (redução dos glóbulos brancos no sangue)	432 (72,4%)	73 (12,2%)	472 (78,3%)	94 (15,6%)
Neutropenia* (diminuição do número de neutrófilos no sangue)	336 (56,3%)	176 (29,5%)	409 (67,8%)	221 (36,7%)
Trombocitopenia* (diminuição no número de plaquetas sanguíneas)	202 (33,8%)	10 (1,7%)	286 (47,4%)	20 (3,3%)
Neutropenia Febril (diminuição do número de neutrófilos no sangue com febre)	10 (1,7%)	10 (1,7%)	26 (4,3%)	26 (4,3%)
Distúrbios metabólicos e nutricionais				
Redução de Apetite				
Desidratação	144 (23,8%)	11 (1,8%)	195 (31,9%)	21 (3,4%)
Distúrbios do sistema nervoso				
Cefaleia (dor de cabeça)	18 (3,0%)	8 (1,3%)	55 (9,0%)	26 (4,3%)
Distúrbios Vasculares				
Hipertensão (pressão arterial elevada)	53 (8,8%)	2 (0,3%)	136 (22,3%)	10 (1,6%)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				
Epistaxe (sangramento nasal)	65 (10,7%)	9 (1,5%)	252 (41,2%)	117 (19,1%)
Distúrbios do sistema respiratório				
Disfonia (dificuldade e/ou dor durante a fala)	45 (7,4%)	0	169 (27,7%)	1 (0,2%)
Dispneia (dificuldade respiratória, falta de ar)	20 (3,3%)	0	155 (25,4%)	3 (0,5%)
Dor Orofaringea (dor na faringe e na laringe)	52 (8,6%)	5 (0,8%)	72 (11,8%)	5 (0,8%)
Rinorreia (corrimento nasal)	19 (3,1%)	0	46 (7,5%)	1 (0,2%)
Distúrbios Gastrointestinais				
Diarreia	11 (1,8%)	0	38 (6,2%)	0
Distúrbios do sistema digestivo				
Estomatite (inflamação da mucosa da boca)	342 (56,5%)	47 (7,8%)	423 (69,2%)	118 (19,3%)
Dor Abdominal	199 (32,9%)	28 (4,6%)	306 (50,1%)	78 (12,8%)
Dor Abdominal Superior	143 (23,6%)	14 (2,3%)	164 (26,8%)	27 (4,4%)
Hemorroidas (varizes nas veias do reto e do ânus)	48 (7,9%)	6 (1,0%)	66 (10,8%)	7 (1,1%)
Hemorragia Retal	13 (2,1%)	0	35 (5,7%)	0
Proctalgia (dor no ânus ou no reto)	15 (2,5%)	3 (0,5%)	32 (5,2%)	4 (0,7%)
Estomatite Aftosa (afta)	11 (1,8%)	2 (0,3%)	32 (5,2%)	2 (0,3%)

Dor de dente	14 (2,3%)	0	30 (4,9%)	4 (0,7%)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	5 (0,8%)	0	19 (3,1%)	0
Síndrome mão-pé (síndrome caracterizada pela inflamação das mãos e dos pés, com vermelhidão, descamação, bolhas e perdas da sensibilidade)	26 (4,3%)	3 (0,5%)	67 (11,0%)	17 (2,8%)
Hiperpigmentação da pele				
Distúrbios renais e urinários	17 (2,8%)	0	50 (8,2%)	0
Proteinúria** (presença aumentada de proteína na urina)	246 (40,7%)	7 (1,2%)	380 (62,2%)	48 (7,9%)
Aumento de creatinina sérica*				
Distúrbios gerais e condições no local da administração	108 (18,1%)	3 (0,5%)	136 (22,6%)	0
Fadiga (cansaço)				
Astenia (fraqueza)	236 (39,0%)	47 (7,8%)	292 (47,8%)	77 (12,6%)
Investigações	80 (13,2%)	18 (3,0%)	112 (18,3%)	31 (5,1%)
Aumento de AST* (aspartato aminotransferase - enzima encontrada no interior das células do fígado)	296 (50,2%)	10 (1,7%)	339 (57,5%)	18 (3,1%)
Aumento de ALT* (alanina aminotransferase - enzima encontrada no interior das células do fígado)	221 (37,1%)	13 (2,2%)	284 (47,3%)	16 (2,7%)
Redução de Peso				
	87 (14,4%)	5 (0,8%)	195 (31,9%)	16 (2,6%)

* Com base nos valores laboratoriais (porcentagens realizadas em pacientes com avaliações laboratoriais)

** Compilação de dados clínicos e laboratoriais

No estudo pivotal de CCRM, os eventos adversos e anomalias laboratoriais que ocorreram em $\geq 20\%$ dos pacientes foram: anemia, náuseas, vômitos, constipação (prisão de ventre), alopecia (perda de cabelos e pelos), aumento da fosfatase alcalina (enzima que desempenha diversas funções no metabolismo humano), hiperbilirrubinemia (aumento do pigmento amarelo, bilirrubina, no sangue).

Mortes por outras causas que não a progressão da doença, em pacientes recebendo o regime ZALTRAP/FOLFIRI foram causadas por infecção (incluindo sepse neutropênica – infecção generalizada associada à diminuição do número de neutrófilos no sangue) em 4 pacientes, desidratação em 2 pacientes, hipovolemia (diminuição do volume líquido circulante nos vasos sanguíneos) em 1 paciente, alteração da função bioquímica do cérebro em 1 paciente, eventos respiratórios (insuficiência respiratória aguda, pneumonia aspirativa - infecção nos pulmões por aspiração de alimentos, e embolia pulmonar - presença de coágulo em uma artéria do pulmão) em 3 pacientes, distúrbios gastrointestinais (hemorragia de úlcera duodenal – lesão localizada no duodeno com destruição do revestimento da parede deste órgão, inflamação gastrointestinal, extensa obstrução intestinal) em 3 pacientes, e morte por causa desconhecida em 2 pacientes.

Hemorragia (sangramento)

Pacientes tratados com ZALTRAP tem um risco aumentado de hemorragia, incluindo hemorragia severa e, às vezes, eventos fatais. A forma mais comum de sangramento relatado foram epistaxes menores (grau 1-2). A hemorragia grau 3-4 incluindo hemorragia gastrointestinal, hematúria (sangue na urina) e hemorragia pós-procedimento também foram relatadas. Em outros estudos, ocorreu hemorragia intracraniana severa e hemorragia pulmonar/hemoptise (hemorragia brônquica manifestada por escarro com sangue) incluindo eventos fatais em pacientes que receberam ZALTRAP (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Perfuração gastrointestinal

A perfuração gastrointestinal (GI), incluindo perfuração gastrointestinal fatal, foi relatada em pacientes tratados com ZALTRAP (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Formação de fístula (abertura de um canal de comunicação anormal entre órgãos)

Ocorreu a formação de fístula em regiões gastrointestinais e não-gastrointestinais em pacientes tratados com ZALTRAP. Foram relatadas fístulas (anal, enterovesical – entre a bexiga e o intestino, enterocutâneas – entre o intestino e a pele, colovaginal - entre a vagina e o colo e em porções intestinais) (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Hipertensão

Observou-se risco aumentado de hipertensão grau 3 (que requer ajuste na terapia anti-hipertensiva existente ou tratamento com mais de uma droga) e hipertensão grau 4 (crises hipertensivas), incluindo hipertensão e um caso de hipertensão essencial, em pacientes que receberam regime ZALTRAP/FOLFIRI (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Eventos tromboembólicos arteriais (entupimento das artérias)

Foram relatados eventos tromboembólicos arteriais (incluindo ataque isquêmico transitório – deficiência de irrigação de sangue, acidente vascular cerebral - derrame cerebral, angina pectoris - dor no peito, relacionada à doença das artérias coronárias, trombo intracardíaco, infarto do miocárdio - morte de parte do músculo cardíaco por falta de aporte adequado de nutrientes e oxigênio, embolia arterial - presença de um coágulo em uma artéria, e colite isquêmica – inflamação do colo em decorrência de deficiência de irrigação sanguínea) (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Proteinúria (perda aumentada de proteínas na urina)

A proteinúria foi relatada em pacientes tratados com regime ZALTRAP/FOLFIRI, Síndrome nefrótica (caracterizada por proteinúria severa e inchaço) também ocorreu em pacientes tratados com regime ZALTRAP/FOLFIRI. Um paciente tratado com regime ZALTRAP/FOLFIRI apresentando proteinúria e hipertensão foi diagnosticado com microangiopatia trombótica (MAT) (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Neutropenia e complicações neutropênicas (diminuição de um tipo de glóbulo branco no sangue)

Foi observada neutropenia de grau 3-4 pacientes tratados com regime ZALTRAP/FOLFIRI. A complicação neutropênica mais comum grau 3-4 foi a ocorrência de neutropenia febril. Também ocorreu infecção/sepsis neutropênica (infecção generalizada associada à diminuição do número de neutrófilos no sangue) grau 3-4 (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade severas foram relatadas em pacientes tratados com regime ZALTRAP/FOLFIRI (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Comprometimento da cicatrização de feridas

O tratamento com ZALTRAP está associado a um potencial comprometimento da cicatrização de feridas (deiscência da ferida - abertura completa ou parcial da ferida, vazamento anastomótico - perda de líquido ou sangue na junção de vasos ou órgãos) (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Síndrome Leucoencefalopática Posterior Reversível (SLPR) (caracterizada por pressão arterial elevada, dores de cabeça, confusão mental, consulsões, perda da visão e edema)

A SLPR foi relatada em pacientes tratados com monoterapia de ZALTRAP e em combinação com outras quimioterapias (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

Infecções

As infecções que ocorreram em maior frequência em pacientes que receberam regime ZALTRAP/FOLFIRI incluíram a infecção do trato urinário, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior, pneumonia, infecção no local do cateter e infecção dentária.

Doença tromboembólica venosa (DTV) Tromboembolismo Venoso (TEV) (relativo à formação, desenvolvimento ou presença de um trombo ou coágulo no interior de uma veia)

Os eventos adversos agrupados como doença tromboembólica venosa (TEV) incluem trombose venosa profunda (formação ou presença de um coágulo sanguíneo dentro de uma veia) e embolia pulmonar (presença de um coágulo em uma artéria do pulmão).

Populações Especiais

- Idosos

Dos 611 pacientes tratados com regime ZALTRAP/FOLFIRI no estudo pivotal de pacientes com CCRM, 172 (28,2%) tinham idade entre ≥ 65 e < 75 anos e 33 (5,4%) tinham idade ≥ 75 anos. Pacientes com idade ≥ 65 anos podem estar mais suscetíveis a reações adversas. A incidência de diarreia, tontura, astenia, diminuição do peso, desidratação foi $\geq 5\%$ maior em pacientes

idosos em comparação com pacientes mais jovens. Os pacientes idosos devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de diarreia e quanto ao potencial para a desidratação (vide “O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

- Insuficiência renal

Nos pacientes recebendo ZALTRAP, as reações adversas do grupo de pacientes com insuficiência renal leve na linha basal no estudo de Fase III agregado (N = 352) foram comparáveis com as reações dos pacientes sem insuficiência renal (N = 642). Um número limitado de pacientes com insuficiência renal moderada/severa na linha basal (N = 49) foi tratado com ZALTRAP. Nesses pacientes, eventos não-renais foram geralmente comparáveis aos de pacientes sem insuficiência renal, exceto que foi observada uma incidência (> 10%) maior de desidratação (todos os graus).

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade com o uso de ZALTRAP.

Assim como em todos os estudos clínicos de oncologia, em ambos pacientes tratados com placebo e ZALTRAP foram observadas respostas de incidências similares a anticorpos antidrogas de baixo título (AAD) (pós-baseline) no ensaio AAD (3,3% e 3,8%, respectivamente). Não foram detectadas respostas a anticorpos de alto título para aflibercepte em nenhum paciente. Dezesete (17) pacientes tratados com ZALTRAP e dois (2) tratados com placebo também foram positivos no teste de anticorpos neutralizantes. No estudo pivotal de paciente com CCRM, foram observadas respostas positivas no ensaio AAD em níveis mais elevados em pacientes tratados com regime placebo/FOLFIRI do que com o regime ZALTRAP/FOLFIRI.

Os resultados positivos no teste de anticorpos neutralizantes no estudo CCRM pivotal também foram maiores em pacientes tratados com regime placebo/FOLFIRI do que com o regime ZALTRAP/FOLFIRI. Não houve impacto observado no perfil farmacocinético do aflibercepte em pacientes que foram positivos nos ensaios de imunogenicidade.

Dado os resultados semelhantes nos ensaios AAD em pacientes tratados com placebo ou ZALTRAP, é provável que a incidência real de imunogenicidade com uso de ZALTRAP com base nesses ensaios esteja superestimada.

Os dados de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do teste. Adicionalmente, a incidência observada de positividade de anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a manipulação da amostra, tempo da coleta de amostra, medicamentos concomitantes e doenças de base. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra o ZALTRAP com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

Experiência de pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas durante o período de pós-aprovação do uso de ZALTRAP. As reações adversas são provenientes de relatos espontâneos e, portanto, a frequência é "desconhecida" (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios cardíacos

- Insuficiência cardíaca
- Fração de ejeção diminuída

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

- Osteonecrose da mandíbula (morte das células ósseas da mandíbula)

Casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) foram relatados em pacientes tratados com aflibercepte principalmente em pacientes que foram identificados com fatores de risco para ONM, incluindo o uso de bifosfonatos e/ou procedimentos dentários invasivos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não houve relato de casos de superdose com ZALTRAP. Não há informações sobre a segurança de ZALTRAP administrado em doses que excedam 7 mg/kg a cada 2 semanas ou 9 mg/kg a cada 3 semanas. Os eventos adversos mais comumente observados com estas doses foram semelhantes aos observados com a dose terapêutica.

Não há antídoto específico para a superdose com ZALTRAP. Casos de superdose devem ser tratados com medidas de suporte apropriadas particularmente no que diz respeito ao monitoramento e tratamento de hipertensão (aumento da pressão arterial) e proteinúria (presença aumentada de proteína na urina), e o paciente deve permanecer sob supervisão médica para monitorar qualquer reação adversa medicamentosa (vide “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO A HOSPITAIS.

MS 1.8326.0338
Farm. Resp.: Ricardo Jonsson
CRF -SP nº 40.796

Registrado e importado por:
Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP
CNPJ 10.588.595/0010-92
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main – Alemanha

IB270423



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/05/2023.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	Bula Paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Bula Profissional: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANSP X 4 ML 25 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANSP X 8 ML
21/01/2021	0273229/21-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/01/2021	0273229/21-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/01/2021	Bula Paciente e Bula Profissional: DIZERES LEGAIS Bula Profissional: 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 4 ML 25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 8 ML
03/10/2019	2324147/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/10/2019	2324147/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/10/2019	Bula Paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Bula Profissional: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 4 ML 25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 8 ML

20/09/2019	2218535/19-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2019	2218535/19-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 4 ML 25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 8 ML
03/05/2017	0779548/17-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2017	0779548/17-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2017	Bula ao Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Bula ao Profissional 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 4 ML 25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 8 ML
16/06/2016	1935725/16-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2016	1935725/16-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2016	Submissão inicial dos textos de bula de Zaltrap	VP/VPS	25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 4 ML 25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANSP X 8 ML