

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cyramza 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține ramucirumab 10 mg.

Fiecare flacon a 10 ml conține ramucirumab 100 mg.

Fiecare flacon a 50 ml conține ramucirumab 500 mg.

Ramucirumab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG1 produs în celule murine (NS0) prin tehnologia ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon a 10 ml conține sodiu aproximativ 17 mg și polisorbit 80 1 mg.

Fiecare flacon a 50 ml conține sodiu aproximativ 85 mg polisorbit 80 și 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentratul este o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la gălbuie, cu un pH de 6,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer gastric

Cyramza în asociere cu paclitaxel este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină (vezi pct. 5.1).

Cyramza este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociație cu paclitaxel nu este adecvat (vezi pct. 5.1).

Cancer colorectal

Cyramza în asociere cu FOLFIRI (irinotecan, acid folinic și 5-fluorouracil), este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer colo-rectal metastatic (CCRm) la care boala a progresat în timpul sau după tratamentul cu bevacizumab, oxaliplatină și o fluoropirimidină.

Cancer pulmonar fără celule mici

Cyramza în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament a pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici metastazat care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) (vezi pct. 5.1).

Cyramza în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici avansat la nivel local sau metastatic la care boala a progresat ulterior chimioterapiei pe bază de platină.

Carcinom hepatocelular

Cyramza în monoterapie este indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu sorafenib.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ramucirumab trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în oncologie.

Doze

Neoplasm gastric și adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică (JEG)

Cyramza în asociere cu paclitaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienților trebuie să li se efectueze hemograma completă și biochimia sangvină în vederea evaluării funcției hepatice. Criteriile care trebuie îndeplinite înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Criteriile care trebuie îndeplinite înainte de fiecare administrare a paclitaxel

	Criterii
Neutrofile	Ziua 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Zilele 8 și 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombocite	Ziua 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Zilele 8 și 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubină	$\leq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)
Aspartat aminotransferaza (AST) /Alanin aminotransferaza (ALT)	Fără metastaze hepatice: $ALT/AST \leq 3 \times$ LSVN Cu metastaze hepatice: $ALT/AST \leq 5 \times$ LSVN

Cyramza în monoterapie

Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

Cancer colorectal

Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni administrat intravenos prin perfuzie, anterior administrării tratamentului FOLFIRI. Anterior administrării chimioterapiei,

pacienților trebuie să li se efectueze o hemoleucogramă completă. Criteriile ce trebuie întrunite anterior administrării FOLFIRI sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Criteriile ce trebuie întrunite anterior administrării FOLFIRI

	Criteriu
Neutrofile	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocite	$\geq 100 \times 10^9/l$
Toxicitate gastro-intestinală corelată cu chimioterapia	\leq Gradul 1 (conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național pentru neoplasm [NCI CTCAE])

Cancer pulmonar fără celule mici (CPFCM)

Cyramza în combinație cu erlotinib în tratamentul CPFCM cu mutații activatoare EGFR

Doza recomandată de ramucirumab în combinație cu erlotinib este de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

Statusul mutației EGFR ar trebui determinat înainte de inițierea tratamentului cu ramucirumab și erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată. Vezi informațiile de prescriere ale erlotinib pentru posologia și metoda de administrare specifice.

Cyramza în combinație cu docetaxel în tratamentul CPFCM după chimioterapia pe bază de platină

Doza recomandată de ramucirumab este de 10 mg/kg în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile, anterior perfuziei cu docetaxel. Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² administrat în perfuzie intravenoasă în decursul a 60 de minute în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile. Pentru pacienții de origine est-asiatică, trebuie luată în considerare o doză inițială de docetaxel de 60 mg/m² în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile. Vezi informațiile de prescriere docetaxel pentru instrucțiuni de dozare specifice.

Carcinom hepatocelular (CHC)

Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

Testarea Alfa fetoproteinei serice în CHC

Pacienții cu CHC ar trebui selectați pe baza concentrației de AFP serică ≥ 400 ng/ml, având un test validat al AFP, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab (vezi pct. 5.1).

Durata tratamentului

Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Premedicație

Se recomandă premedicație cu un antagonist al histaminei H1 (de exemplu difenhidramină) înainte de fiecare perfuzie de ramucirumab. Dacă un pacient prezintă o reacție asociată administrării în perfuzie de Grad 1 sau 2 premedicația trebuie administrată cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare. Dacă un pacient prezintă o a doua reacție asociată administrării în perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2 se administrează dexametazonă (sau un echivalent); apoi, pentru perfuziile ulterioare, se administrează premedicație cu următoarele medicamente sau cu un echivalent al acestora: un antagonist al histaminei H1 cu administrare intravenoasă (de exemplu, difenhidramină clorhidrat), paracetamol și dexametazonă.

Vezi informațiile de prescriere pentru paclitaxel, pentru componentele FOLFIRI și pentru docetaxel, după caz, pentru cerințele referitoare la premedicație și informații suplimentare.

Ajustarea dozei de ramucirumab

Reacții asociate administrării în perfuzie

Viteza de administrare a perfuziei cu ramucirumab trebuie redusă cu 50 % pentru durata perfuziei respective și a tuturor perfuziilor ulterioare în cazul în care pacientul prezintă o RAP de grad 1 sau 2. Ramucirumab trebuie întrerupt imediat și permanent în cazul în care survine o RAP de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4).

Hipertensiune arterială

Tensiunea arterială a pacienților trebuie măsurată înainte de fiecare administrare a ramucirumab și tratată în funcție de starea clinică. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul hipertensiunii arteriale severe, până la obținerea controlului cu ajutorul intervenției farmacologice. În cazul în care există hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical care nu poate fi controlată în condiții de siguranță cu terapie antihipertensivă, tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.4).

Proteinuria

Pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării apariției sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu ramucirumab. Dacă proteinuria este $\geq 2+$ la testul cu bandetă, se va colecta urina pe 24 de ore. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul în care proteinuria este ≥ 2 g/24 de ore. După ce proteinuria revine < 2 g/24 de ore, tratamentul trebuie reluat cu o doză mai mică (vezi Tabelul 3). Se recomandă o a doua reducere a dozei (vezi Tabelul 3) în cazul în care survine din nou proteinuria ≥ 2 g/24 de ore.

Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt permanent în cazul în care proteinuria ajunge >3 g/24 de ore sau în cazul în care survine sindromul nefrotic.

Tablul 3: Reducerea dozelor de ramucirumab în cazul apariției proteinuriei

Doza inițială de ramucirumab	Prima reducere a dozei la	A doua reducere a dozei la
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Intervenție chirurgicală electivă sau plăgi trenante

Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală electivă. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul în care există complicații ale vindecării plăgilor, până la vindecarea completă a plăgii (vezi pct. 4.4).

Întreruperea permanentă a tratamentului

Tratamentul cu ramucirumab trebuie oprit permanent în cazul în care survin:

Evenimente tromboembolice arteriale severe (vezi pct. 4.4).

Perforații gastro-intestinale (vezi pct. 4.4).

Sângerări severe: sângerare de Grad 3 sau 4 conform NCI CTCAE (vezi pct. 4.4).

Fistule spontane (vezi pct. 4.4).

Encefalopatie hepatică sau sindrom hepatorenal (vezi pct. 4.4).

Ajustarea dozei de paclitaxel

Reducerea dozei de paclitaxel poate fi aplicată în funcție de gradul individual de toxicitate. În cazul toxicității hematologice de Grad 4 conform NCI CTCAE sau toxicităților de Grad 3 de alt tip decât cea

hematologică asociate utilizării paclitaxel, se recomandă reducerea dozei de paclitaxel cu 10 mg/m² pentru toate ciclurile ulterioare. Se recomandă o a doua reducere de 10 mg/m² în cazul în care aceste toxicități persistă sau recidivează.

Ajustarea dozei de FOLFIRI

Reducerea dozelor pentru componentele individuale din FOLFIRI poate fi aplicată în funcție de toxicitățile specifice. Modificarea dozelor fiecărui component al FOLFIRI trebuie realizată independent și sunt prezentate date în Tabelul 4. Tabelul 5 oferă detalii cu privire la amânări sau reduceri de doze pentru componentele FOLFIRI în cadrul următorului ciclu de tratament în funcție de gradul maxim al evenimentelor adverse specifice.

Tabelul 4: Reducerea dozelor de FOLFIRI

Component FOLFIRI ^a	Nivel doză			
	Doza inițială	-1	-2	-3
Irinotecan	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU bolus	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU perfuzie	2400 mg/m ² în decursul a 46-48 h	2000 mg/m ² în decursul a 46-48 h	1600 mg/m ² în decursul a 46-48 h	1200 mg/m ² în decursul a 46-48 h

^a 5-FU = 5-fluorouracil.

Tabelul 5: Modificarea dozelor fiecărui component al FOLFIRI ca urmare a reacțiilor adverse la medicament (RAM) specifice

EA	Grad NCI CTCAE	Modificarea dozei în ziua 1 a ciclului în urma RAM	
Diaree	2	Dacă diareea se ameliorează până la Grad ≤1, se reduce cu 1 nivel doza de 5-FU. Pentru diaree Grad 2 recurentă, se reduc cu 1 nivel dozele de 5-FU și irinotecan.	
	3	Dacă diareea se ameliorează până la Grad ≤1, se reduc cu 1 nivel dozele de 5-FU și irinotecan.	
	4	Dacă diareea se ameliorează până la Grad ≤1, se reduc cu 2 niveluri dozele de 5-FU și irinotecan. Dacă diareea de Grad 4 nu se ameliorează până la Grad ≤1, se întrerupe tratamentul cu 5-FU și irinotecan pentru maxim 28* zile până la ameliorarea la Grad ≤1	
Neutropenie sau Trombocitopenie		<u>Criteriile hematologice din Tabelul 2 sunt întrunite</u>	<u>Criteriile hematologice din Tabelul 2 nu sunt întrunite</u>
	2	Nu se modifică doza	Se reduc cu 1 nivel dozele de 5-FU și irinotecan.
	3	Se reduc cu 1 nivel dozele de 5-FU și irinotecan.	Se amână administrarea de 5-FU și irinotecan timp de maxim 28* zile până la ameliorarea la Grad ≤1, apoi se reduc cu 1 nivel dozele de 5-FU și irinotecan.
	4	Se reduc cu 2 doze nivelurile de 5-FU și irinotecan.	Se amână administrarea de 5-FU și irinotecan timp de maxim 28* zile până la ameliorarea la Grad ≤1, apoi se

			reduc cu 2 doze nivelurile de 5-FU și irinotecan.
Stomatită/Mucozită	2	Dacă stomatita/mucozita se ameliorează până la Grad ≤ 1 , se reduce cu 1 nivel doza de 5-FU. Pentru stomatită de Grad 2 recurentă, se reduce cu 2 niveluri doza de 5-FU.	
	3	Dacă stomatita/mucozita se ameliorează până la Grad ≤ 1 , se reduce cu 1 nivel doza de 5-FU. Dacă mucozita/stomatita Grad 3 nu se ameliorează până la Grad ≤ 1 , se amână administrarea de 5-FU timp de maxim 28* zile până la ameliorarea la Grad ≤ 1 , apoi se reduce cu 2 niveluri doza de 5-FU.	
	4	Se întrerupe tratamentul cu 5-FU pentru maxim 28* zile până la ameliorarea la Grad ≤ 1 , apoi se reduce cu 2 niveluri doza de 5-FU.	
Neutropenie febrilă		<u>Criteriile hematologice din Tabelul 2 sunt întrunite și febra este soluționată</u>	<u>Criteriile hematologice din Tabelul 2 nu sunt întrunite și febra este soluționată</u>
		Se reduc cu 2 niveluri dozele de 5-FU și irinotecan.	Se amână administrarea de 5-FU și irinotecan timp de maxim 28* zile până la ameliorarea la Grad ≤ 1 , apoi se reduc cu 2 niveluri dozele de 5-FU și irinotecan. Se va lua în considerare utilizarea factorul de stimulare a coloniilor anterior începerii următorului ciclu.

*Perioada de 28 de zile începe în ziua 1 a ciclului ulterior RAM.

Ajustarea dozei de docetaxel

Reducerea dozei de docetaxel poate fi aplicată în funcție de gradul de toxicitate resimțit de pacient. Pacienții la care survin fie neutropenia febrilă, neutrofile < 500 celule/mm³ timp de mai mult de 1 săptămână, fie reacții cutanate severe sau cumulative, sau toxicități de Grad 3 sau 4 de alt tip decât cea hematologică pe durata tratamentului cu docetaxel trebuie să întrerupă tratamentul până la soluționarea toxicității. Se recomandă reducerea dozei de docetaxel cu 10 mg/m² pentru toate ciclurile ulterioare. Se recomandă o a doua reducere de 15 mg/m² în cazul în care aceste toxicități persistă sau recidivează. În acest caz, pacienților de origine est-asiatică a căror doză inițială a fost de 60 mg/m² trebuie să li se întrerupă tratamentul cu docetaxel (vezi Doze).

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

În studiile pivot au existat dovezi restrânse că pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani sunt expuși unui risc crescut de evenimente adverse comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani. Nu se recomandă reducerea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii formale cu Cyramza la pacienți cu insuficiență renală. Datele clinice sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu se recomandă reducerea dozei.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii formale cu Cyramza la pacienți cu insuficiență hepatică. Datele clinice sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date privind administrarea ramucirumab la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu se recomandă reducerea dozei.

Populația pediatrică

Siguranța și eficacitatea Cyramza la copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani) nu au fost încă stabilite. Datele actuale disponibile sunt descrise la pct 4.8, 5.1 și 5.2. Deoarece datele actuale sunt limitate, nu poate fi făcută nicio recomandare referitoare la posologie.

Ramucirumab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom gastro-esofagian, adenocarcinom al colonului și rectului, carcinom pulmonar și carcinom hepatocelular.

Mod de administrare

Cyramza este pentru administrare intravenoasă. După diluare, Cyramza se administrează sub forma unei perfuzii intravenoase pe durata a aproximativ 60 de minute. Nu se va administra ca bolus intravenos. Pentru a se obține durata necesară a perfuziei de aproximativ 60 de minute, nu trebuie să se depășească viteza maximă a perfuziei de 25 mg/minut, dacă este necesar se va crește durata perfuziei. Pacientul trebuie supravegheat pe durata perfuziei în vederea depistării semnelor sugestive pentru reacții asociate administrării în perfuzie (vezi pct. 4.4) și se va asigura disponibilitatea echipamentului adecvat de resuscitare.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La pacienții cu CPFCM, ramucirumab este contraindicat dacă apar cavități la nivelul tumorii sau tumora a atins vase majore de sânge (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Evenimente tromboembolice arteriale

În studiile clinice au fost raportate evenimente tromboembolice arteriale (ETA) severe, uneori cu rezultat letal, inclusiv infarct miocardic, stop cardiac, accident vascular cerebral și ischemie cerebrală. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt permanent la pacienții la care survine un ETA sever (vezi pct. 4.2).

Perforații gastro-intestinale

Ramucirumab este un medicament antiangiogenic și poate crește riscul de apariție a perforațiilor gastro-intestinale. Au fost raportate cazuri de perforație gastro-intestinală la pacienții tratați cu ramucirumab. Tratamentul cu ramucirumab trebuie oprit permanent la pacienții la care survin perforații gastro-intestinale (vezi pct. 4.2).

Sângerări severe

Ramucirumab este un medicament antiangiogenic și are poate crește riscul de apariție a sângerărilor severe. Tratamentul cu ramucirumab trebuie oprit permanent la pacienții la care survin sângerări de Grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.2). Hemograma și parametrii de evaluare a funcției de coagulare trebuie monitorizate la pacienții cu afecțiuni care predispun la sângerări și la cei tratați cu anticoagulante sau la cei tratați concomitent cu alte medicamente care cresc riscul de producere a sângerărilor. Pentru pacienții cu CHC cu hipertensiune portală confirmată sau istoric de sângerări variceale esofagiene, monitorizarea și tratamentul varicelor esofagiene ar trebui efectuate conform standardelor, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab.

La pacienții cu neoplasm gastric tratați cu ramucirumab în combinație cu paclitaxel și la pacienții cu CCRm tratați cu ramucirumab în asociere cu FOLFIRI s-au raportat sângerări digestive severe, inclusiv evenimente letale.

Hemoragia pulmonară în CPFCM

Pacienții cu histologie de tip scuamos prezintă un risc mai mare de a avea sângerare pulmonară gravă, cu toate acestea, nu a fost înregistrată hemoragie pulmonară mai mare de Gradul 5 la pacienții cu histologie de tip scuamos tratați cu ramucirumab în cadrul studiului REVEL. Pacienții cu CPFCM cu sângerare pulmonară recentă (> 2,5 ml sau sânge roșu intens), precum și pacienții cu dovezi de prezență a cavităților la nivelul tumorii la momentul inițial, indiferent de histologie, sau aceia cu orice dovadă de invadare sau încastrare a vaselor mari de sânge de către tumoră au fost excluși din studiul clinic (vezi pct. 4.3). Pacienții în tratament cu orice terapie anticoagulantă au fost excluși din studiul clinic REVEL pentru CPFCM și pacienții în terapie cronică cu antiinflamatoare nesteroidiene sau agenți antiplachetari au fost excluși din studiile clinice REVEL și RELAY pentru CPFCM. Utilizarea aspirinei în doze de până la 325 mg/zi a fost permisă (vezi pct. 5.1).

Reacții asociate administrării în perfuzie

În studiile clinice cu ramucirumab s-au raportat reacții asociate administrării în perfuzie. Majoritatea evenimentelor au survenit în timpul sau după administrarea primei perfuzii sau a celei de-a doua perfuzii cu ramucirumab. Pacienți trebuie supravegheați în timpul administrării perfuziei în vederea depistării semnelor sugestive pentru hipersensibilitate. Simptomele au inclus tremurături puternice/tremor, durere de spate/spasme, durere toracică și/sau senzație de constricție la nivelul toracelui, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, dispnee, wheezing, hipoxie și parestzie. În cazurile severe, simptomele au inclus bronhospasm, tahicardie supraventriculară și hipotensiune arterială. Ramucirumab trebuie oprit imediat și permanent la pacienții la care survine o reacție asociată administrării în perfuzie de Grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială

S-a raportat creșterea incidenței hipertensiunii arteriale severe la pacienții tratați cu ramucirumab comparativ cu placebo. În majoritatea cazurilor, hipertensiunea arterială a fost tratată folosind tratament antihipertensiv standard. Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată au fost excluși din studii: tratamentul cu ramucirumab nu trebuie inițiat la acești pacienți decât în momentul și în condițiile în care se obține controlul hipertensiunii arteriale pre-existente. La pacienții tratați cu ramucirumab se va monitoriza tensiunea arterială. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul apariției hipertensiunii arteriale severe până se obține controlul acesteia sub tratament farmacologic. Tratamentul cu ramucirumab trebuie oprit permanent în cazul în care nu se poate obține controlul hipertensiunii arteriale semnificative din punct de vedere clinic prin tratament antihipertensiv (vezi pct. 4.2).

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă

Au fost raportate cazuri rare, inclusiv cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) cu potențial letal, la pacienții cărora li s-a administrat ramucirumab. Simptomele SEPR pot

include: convulsii, cefalee, greață/vărsături, cecitate sau conștiență alterată, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de SEPR poate fi confirmat prin imagistică cerebrală (de exemplu, RMN). Ramucirumab trebuie oprit la pacienții care prezintă SEPR. Siguranța administrării ramucirumab la pacienții care au prezentat SEPR, cu recuperare ulterioară, este necunoscută.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Cyramza, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Vindecare deficitară a plăgilor

Impactul ramucirumab nu a fost evaluat la pacienți cu plăgi grave sau cu evoluție trenantă. Într-un studiu efectuat la modele animale, ramucirumab nu a încetinit vindecarea plăgilor. Cu toate acestea, deoarece ramucirumab este un tratament antiangiogenic și există potențialul de a avea efecte negative asupra vindecării plăgilor, tratamentul cu ramucirumab trebuie oprit cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală programată. Decizia de reluare a tratamentului cu ramucirumab după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe raționamentul clinic privind vindecarea adecvată a plăgilor.

În cazul în care un pacient dezvoltă complicații asociate vindecării plăgilor pe durata terapiei, administrarea ramucirumab trebuie oprită până la vindecarea completă a plăgii (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Ramucirumab trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu ciroză hepatică severă (Clasa B sau C Child-Pugh), cu ciroză cu encefalopatie hepatică, ascită semnificativă din punct de vedere clinic secundară cirozei sau sindrom hepatorenal. Datele de eficacitate și siguranță pentru această grupă de pacienți sunt foarte limitate. Ramucirumab se poate utiliza la acești pacienți numai dacă se consideră că beneficiile potențiale ale tratamentului depășesc riscul potențial de insuficiență hepatică progresivă.

La pacienții cu CHC, encefalopatia hepatică a fost raportată într-un procent mai mare la pacienții tratați cu ramucirumab comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.8). Pacienții ar trebui monitorizați pentru semne clinice și simptome de encefalopatie hepatică. Ramucirumab trebuie întrerupt permanent în cazul apariției encefalopatiei sau sindromului hepatic renal (vezi pct. 4.2).

Insuficiență cardiacă

În datele cumulate din studiile clinice cu ramucirumab, insuficiența cardiacă a fost raportată cu o incidență mai mare numeric la pacienții cărora li s-a administrat ramucirumab în asociere cu o varietate de scheme de chimioterapie sau erlotinib, comparativ cu chimioterapie sau erlotinib în monoterapie. Această incidență crescută nu a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat ramucirumab în comparație cu placebo din studiile clinice cu un singur medicament. În perioada de post-punere pe piață, insuficiența cardiacă a fost observată pentru ramucirumab, mai ales în asociere cu paclitaxel. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de insuficiență cardiacă în timpul tratamentului și trebuie luată în considerare suspendarea tratamentului dacă apar semne și simptome clinice de insuficiență cardiacă. Vezi pct. 4.8.

Fistule

În cazul tratamentului cu Cyramza pacienții pot avea risc crescut de apariție a fistulelor. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă fistule (vezi pct. 4.2).

Proteinurie

O incidență crescută a proteinuriei a fost raportată la pacienții care au utilizat ramucirumab, comparativ cu placebo. Pacienții trebuie monitorizați pentru dezvoltarea sau agravarea proteinuriei în timpul tratamentului cu ramucirumab. În cazul în care proteinuria este ≥ 2 + la testul cu bandeletă, trebuie să fie efectuată o colecție de urină de 24 ore. Terapia cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar dacă valoarea proteinelor în urină este ≥ 2 g / 24 ore. O data ce valoarea proteinelor în urină revine la < 2 g / 24 ore, tratamentul trebuie reluat cu o doză redusă. Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care valoarea proteinuriei ≥ 2 g / 24 ore reapare. Terapia cu ramucirumab trebuie întrerupt definitiv în cazul în care valoarea proteinuriei este > 3 g / 24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic (vezi pct. 4.2).

Stomatită

S-a raportat o incidență crescută a stomatitei în rândul pacienților cărora li s-a administrat ramucirumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo cu chimioterapie. Tratamentul simptomatic trebuie administrat imediat dacă apare stomatita.

Insuficiență renală

Există date limitate privind siguranța tratamentului la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min) tratați cu ramucirumab (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți vârstnici cu CPFCM

S-a observat o tendință de reducere a eficacității o dată cu înaintarea în vârstă la pacienții cărora li s-a administrat ramucirumab în asociere cu docetaxel pentru tratamentul CPFCM avansat și la care boala a progresat după administrarea chimioterapiei pe bază de platină (vezi pct. 5.1). Comorbiditățile asociate cu vârsta înaintată, statusul de performanță și tolerabilitatea la chimioterapie trebuie evaluate complet înaintea inițierii tratamentului la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pentru ramucirumab utilizat în asociere cu erlotinib pentru tratamentul de primă linie al CPFCM cu mutații activatoare EGFR, pacienții cu vârsta de 70 de ani și peste, comparativ cu pacienții cu vârsta sub 70 de ani, au prezentat o incidență mai mare a evenimentelor adverse de grad ≥ 3 evenimente adverse și a tuturor evenimentelor adverse grave.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe fiecare flacon a 10 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține aproximativ 85 mg de sodiu pe fiecare flacon a 50 ml. Această cantitate este echivalentă cu aproximativ 4 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Polisorbat

Acest medicament conține aproximativ 1 mg polisorbat 80 la fiecare 10 ml și 5 mg polisorbat 80 pe fiecare flacon a 50 ml.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au observat interacțiuni medicamentoase între ramucirumab și paclitaxel. Proprietățile farmacocinetice ale paclitaxel nu au fost afectate în cazul administrării concomitente cu ramucirumab și nici proprietățile farmacocinetice ale ramucirumab nu au fost modificate în cazul administrării concomitente cu paclitaxel. Proprietățile farmacocinetice ale irinotecan și ale metabolitului său activ, SN-38, nu au fost afectate în cazul administrării concomitente cu ramucirumab. Proprietățile

farmacocinetice ale docetaxel sau erlotinib nu au fost afectate în cazul administrării concomitente cu ramucirumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Cyramza și trebuie informate cu privire la riscurile potențiale existente în cazul sarcinii și pentru făt. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul și până la 3 luni după ultima doză de tratament cu ramucirumab.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ramucirumab la gravide sunt inexistente. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Deoarece angiogeneza este vitală pentru menținerea sarcinii și pentru dezvoltarea fătului, inhibarea angiogenezei secundară administrării ramucirumab poate avea reacții dăunătoare asupra sarcinii, inclusiv asupra fătului. Cyramza trebuie utilizat numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial în timpul sarcinii. Dacă pacienta rămâne gravidă pe durata tratamentului cu ramucirumab, trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru menținerea sarcinii și la riscul pentru făt. Cyramza nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ramucirumab se excretă în laptele uman. Se așteaptă ca excreția în lapte și absorbția orală să fie scăzute. Deoarece nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari alăptați, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Cyramza și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul ramucirumab asupra fertilității la om. Pe baza studiilor efectuate la animale, fertilitatea la sexul feminin va fi afectată în timpul tratamentului cu ramucirumab (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cyramza nu are nici o influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții prezintă simptome care le afectează capacitatea de a se concentra și viteza de reacție, se recomandă să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până la dispariția efectului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse asociate tratamentului cu ramucirumab (în monoterapie sau în terapie combinată cu chimioterapie citotoxică) au fost:

- Perforație gastro-intestinală (vezi pct. 4.4)
- Hemoragie gastrointestinală severă (vezi pct. 4.4)
- Evenimente tromboembolice arteriale (vezi pct. 4.4)
- Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (vezi pct. 4.4)

Cele mai frecvente reacții adverse observate la pacienții tratați cu ramucirumab în monoterapie sunt: edem periferic, hipertensiune arterială, diaree, durere abdominală, cefalee, proteinurie și trombocitopenie.

Cele mai frecvente reacții adverse observate la pacienții tratați cu ramucirumab în combinație cu chimioterapie sunt: fatigabilitate/astenie, neutropenie, diaree, epistaxis și stomatită.

Cele mai frecvente reacții adverse observate la pacienții tratați cu ramucirumab în combinație cu erlotinib sunt: infecții, diaree, hipertensiune arterială, stomatită, proteinurie, alopecie și epistaxis.

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelele 6 și 7 de mai jos prezintă lista reacțiilor adverse la medicament (RAM) din studiile clinice de fază III controlate placebo asociate cu administrarea ramucirumab fie în monoterapie în tratamentul cancerului gastric și al CHC, fie în combinație cu diferite scheme de tratament chimioterapic sau erlotinib în tratamentul cancerului gastric, CCRm și al CPFCM. RAM sunt enumerate în continuare în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe.

În tabelele ce conțin reacțiile adverse, următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea în funcție de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, RAM sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 6: RAM raportate la pacienții tratați cu ramucirumab în monoterapie în studiile clinice de fază 3 (REGARD, pacienți cu alfa fetoproteină ≥ 400 ng/ml în REACH-2 și REACH)

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie ^a	Neutropenie ^a	
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipopotasemie ^{a,b} Hiponatremie ^a Hipoalbuminemie ^a	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Encefalopatie hepatică ^c	
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^{a,d}	Evenimente tromboembolice arteriale ^a	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis	
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală ^{a,c} Diaree	Obstrucție intestinală ^a	Perforație gastrointestinală ^a
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie ^a	
Tulburări renale și ale aparatului urinar	Proteinurie ^{a,f}		

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Reacții legate de perfuzie ^a	
--	----------------	---	--

^a Termenii reprezintă un grup de evenimente care descriu mai mult un concept medical decât un singur eveniment sau un termen preferat.

^b Include: hipopotasemia și scăderea potasiului seric.

^c Bazate pe rezultatele studiilor REACH-2 și REACH (ramucirumab în monoterapie în HCC). Include encefalopatia hepatică și coma hepatică.

^d Include: creșterea tensiunii arteriale și hipertensiunea arterială.

^e Include: durerea abdominală, durere abdomen inferior, durere abdomen superior și durere hepatică.

^f Include un caz de sindrom nefrotic

Tabel 7: Evenimente adverse raportate la pacienții tratați cu ramucirumab în combinație cu chimioterapie sau erlotinib în studiile de fază 3 (RAINBOW, REVEL, RAISE și RELAY)

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții ^{i,k}	Sepsis ^{a,b}	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie ^a Leucopenie ^{a,c} Trombocitopenie ^a Anemie ^j	Neutropenie febrilă ^d	
Tulburări de metabolism și nutriție		Hipoalbuminemie ^a Hiponatremie ^a	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ^j		
Tulburări cardiace			Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^{a,e}	Evenimente tromboembolice arteriale ^a	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis	Hemoragie pulmonară ^{i,l}	
Tulburări gastrointestinale	Stomatită Diaree	Evenimente hemoragice gastrointestinale ^{a,f} Perforație gastrointestinală ^a Sângerări gingivale ^j	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie ^j	Sindromul mană-picior ^g	
Tulburări renale și ale aparatului urinar	Proteinurie ^{a,h}		
Tulburări generale și la locul administrării	Fatigabilitate ^{a,i} Inflamație la nivelul mucoaselor ^d Edem periferic		

^a Termenii reprezintă un grup de evenimente care descriu mai mult un concept medical decât un singur eveniment sau un termen preferat

^b Conform datelor din studiul RAINBOW (ramucirumab plus paclitaxel).

^c Conform datelor din studiul RAINBOW (ramucirumab plus paclitaxel). Include: leucopenie și scăderea leucocitelor.

^d Conform datelor din studiul REVEL (ramucirumab plus docetaxel).

^e Include: creșterea tensiunii arteriale, hipertensiunea arterială, și cardiomiopatia hipertensivă.

^f Conform studiului RAINBOW (ramucirumab plus paclitaxel), studiului REVEL (ramucirumab plus docetaxel) și studiului RAISE (ramucirumab plus FOLFIRI).

Include: hemoragie anală, diaree hemoragică, hemoragie gastrică, hemoragie gastro-intestinală, hematemeză, hematochezie, hemoragie hemoroidală, sindrom Mallory-Weiss, melenă, hemoragie esofagiană, rectoragie și hemoragie gastrointestinală superioară.

^g Conform studiului RAISE (ramucirumab plus FOLFIRI).

^h Include cazuri de sindrom nefrotic.

ⁱ Conform studiului RAINBOW (ramucirumab plus paclitaxel) și studiului REVEL (ramucirumab plus docetaxel).

Include: fatigabilitate și astenie.

^j Conform studiului RELAY (ramucirumab plus erlotinib).

^k Infecții incluzând toți termenii care fac parte din Sistemul de evaluare pe organe, aparate ale infecțiilor și infestațiilor. Cele mai frecvente ($\geq 1\%$) infecții de Grad ≥ 3 includ: pneumonia, celulita, paronichia, infecții cutanate și infecții ale tractului urinar.

^l Include hemoptizii, hemoragie laringeală, hemotorax (a apărut un eveniment letal) și hemoragie pulmonară.

Reacțiile semnificative din punct de vedere clinic (inclusiv de Grad ≥ 3) asociate terapiei antiangiogenice observate la pacienții tratați cu ramucirumab în studiile clinice au fost: perforații gastro-intestinale, reacții asociate administrării în perfuzie și proteinurie (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Cancerul colorectal

Ramucirumab în combinație cu FOLFIRI

În cadrul studiului RAISE, în rândul pacienților cu CCRm tratați cu ramucirumab plus FOLFIRI, RAM care a condus cel mai frecvent ($\geq 1\%$) la întreruperea administrării ramucirumab a fost proteinuria (1,5 %). RAM care a condus cel mai frecvent ($\geq 1\%$) la întreruperea administrării FOLFIRI au fost: neutropenia (12,5 %), trombocitopenia (4,2 %), diareea (2,3 %) și stomatita (2,3 %). 5-FU administrat în bolus a fost componentul FOLFIRI cel mai frecvent întrerupt din administrare.

Reacții adverse din alte surse

Tabelul 8: Reacții adverse asociate cu ramucirumab, raportate în studiile clinice și prin raportare post punere pe piață

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Rare	Necunoscute
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând cisturi și polipi)	Hemangiom			
Tulburări hematologice și limfatice			Microangiopatie trombotică	
Tulburări endocrine	Hipotiroidism			
Tulburări ale sistemului nervos			Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	
Tulburări cardiace				Insuficiență cardiacă ^a
Tulburări vasculare				Disecții arteriale și anevrisme
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disfonie			

^a În perioada de post-punere pe piață, insuficiența cardiacă a fost observată pentru ramucirumab, mai ales în asociere cu paclitaxel. Vezi pct. 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

Copii și adolescenți

Nu au fost identificate probleme de siguranță noi, bazat pe numărul limitat de pacienți pediatrici tratați cu ramucirumab în monoterapie în studiul 14T-MC-JVDA (vezi pct 5.1). Un pacient în acest studiu a prezentat extinderea progresivă a cartilajului de creștere femural distal. Impactul acestei constatări în creștere nu este cunoscut. Nu au fost raportate probleme noi de siguranță la numărul limitat de pacienți copii și adolescenți tratați cu ramucirumab în combinație, în studiul (J1S-MC-JV02) (vezi pct. 5.1).

4.9 Supradozaj

Nu există date privind supradozajul la om. Cyramza a fost administrat într-un studiu de fază 1 în doză de până la 10 mg/kg la interval de două săptămâni fără a se atinge doza maximă tolerată. În cazul producerii unui supradozaj, se va utiliza terapia suportivă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitori VEGF/VEGFR (factor de creștere a endoteliului vascular), codul ATC: L01FG02.

Mecanism de acțiune

Receptorul 2 pentru factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) este mediatorul principal al angiogenezei induse de VEGF. Ramucirumab este un anticorp uman cu acțiune țintită împotriva receptorului care se leagă în mod specific de receptorul 2 pentru VEGF și blochează legarea VEGF-A, VEGF-C și VEGF-D. În consecință, ramucirumab inhibă activarea stimulată de ligand a receptorului 2 pentru VEGF și a componentelor de semnalizare în aval ale acestuia, inclusiv protein kinazele p44/p42 activate de mitogen, neutralizând proliferarea și migrarea indusă de ligand a celulelor endoteliale umane.

Eficacitate și siguranță clinică

Neoplasm gastric

RAINBOW

RAINBOW, un studiu global, randomizat, dublu-orb efectuat cu Cyramza plus paclitaxel comparativ cu placebo plus paclitaxel, a înrolat 665 pacienți cu neoplasm gastric recidivat loco-regional și nerezecabil sau neoplasm gastric metastazat (inclusiv adenocarcinom al JEG) după chimioterapie care a inclus săruri de platină și fluoropirimidină, cu sau fără antracicline. Criteriul final principal a fost supraviețuirea globală (SG), iar criteriile finale secundare au inclus supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și rata de răspuns obiectiv (RRO). A fost necesar ca pacienții să prezinte progresia bolii în timpul sau în interval de 4 luni după ultima doză de tratament de linia întâi și să aibă SP ECOG 0-1. Pacienții au fost randomizați în raport 1:1 pentru a utiliza Cyramza plus paclitaxel (n= 330) sau placebo plus paclitaxel (n= 335). Randomizarea a fost stratificată de regiunea geografică, de intervalul

de timp până la progresia bolii raportat la inițierea tratamentului de linia întâi (< 6 luni sau ≥ 6 luni) și de statusul măsurabil al tumorii. Cyramza în doză de 8 mg/kg sau placebo a fost administrat în perfuzie intravenoasă la interval de 2 săptămâni (în zilele 1 și 15) dintr-un ciclu de 28 de zile. Paclitaxel în doză de 80 mg/m² a fost administrat în perfuzie intravenoasă în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

Majoritatea (75 %) pacienților randomizați în studiu au utilizat anterior tratament combinat cu săruri de platină și fluoropirimidină fără antracicline. Restul (25 %) au utilizat anterior tratament combinat cu săruri de platină și fluoropirimidină cu antracicline. Două treimi dintre pacienți au prezentat progresia bolii pe durata tratamentului de linia întâi (66,8 %). Datele demografice inițiale și caracteristicile clinice au fost în general echilibrate între cele două brațe: vârsta mediană a fost de 61 de ani; 71 % dintre pacienți au fost de sex masculin; 61 % au fost caucazieni, 35 % asiatici; valoarea SP ECOG a fost de 0 pentru 39 % dintre pacienți, 1 pentru 61 % dintre aceștia; 81 % dintre pacienți au avut tumoră evaluabilă și 79 % au avut neoplasm gastric; 21 % au avut adenocarcinom al JEG. Majoritatea pacienților (76 %) au prezentat progresia bolii în interval de 6 luni după inițierea tratamentului de linia întâi. În cazul pacienților tratați cu Cyramza plus paclitaxel durata mediană a tratamentului a fost de 19 săptămâni, iar în cazul celor care au primit placebo plus paclitaxel durata mediană a fost de 12 săptămâni. Intensitatea mediană relativă a dozei de Cyramza a fost de 98,6 %, iar în cazul placebo a fost de 99,6 %. Intensitatea mediană relativă a dozei de paclitaxel a fost 87,7 % în brațul de tratament cu Cyramza plus paclitaxel și de 93,2 % în cazul celui care a utilizat placebo plus paclitaxel. O proporție similară de pacienți au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse: 12 % dintre pacienții tratați cu Cyramza plus paclitaxel față de 11 % dintre cei tratați cu placebo plus paclitaxel. După întreruperea tratamentului, 47,9 % dintre pacienți care au utilizat Cyramza plus paclitaxel și 46,0 % dintre cei tratați cu placebo plus paclitaxel au fost tratați cu terapie antineoplazică sistemică.

A existat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale la pacienții tratați cu Cyramza plus paclitaxel comparativ cu cei tratați cu placebo plus paclitaxel (RR 0,807; 95 % ÎI: 0,678 – 0,962; $p=0,0169$). S-a înregistrat o creștere a supraviețuirii mediane de 2,3 luni în favoarea brațului de tratament cu Cyramza plus paclitaxel: 9,63 luni în brațul de tratament cu Cyramza plus paclitaxel și 7,36 luni în cel de tratament cu placebo plus paclitaxel. A existat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii fără progresia bolii la pacienții tratați cu Cyramza plus paclitaxel comparativ cu cei care au utilizat placebo plus paclitaxel (RR 0,635; 95 % ÎI: 0,536 – 0,752; $p < 0,0001$). S-a înregistrat o creștere a SFP mediane de 1,5 luni în favoarea brațului de tratament cu Cyramza plus paclitaxel: 4,4 luni în brațul de tratament cu Cyramza plus paclitaxel și 2,9 luni în cel de tratament cu placebo plus paclitaxel. Rata de răspuns obiectiv[RRO (răspuns complet [RC] + răspuns parțial [RP])] a fost semnificativ îmbunătățită la pacienții tratați cu Cyramza plus paclitaxel comparativ cu cei care au utilizat placebo plus paclitaxel (raportul probabilităților 2,140; 95 % ÎI: 1,499 - 3,160; $p = 0,0001$). Proporția RRO în grupul de tratament cu Cyramza plus paclitaxel a fost de 27,9 %, iar în cel de tratament cu placebo plus paclitaxel a fost de 16,1 %.

Îmbunătățirea SG și a SFP a fost observate constant în subgrupurile pre-specificate stabilite în funcție de vârstă, sex, rasă și în majoritatea celorlalte grupuri pre-specificate. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Rezumatul datelor de eficacitate – populația de tip intenție de tratament (ITT)

	Cyramza plus paclitaxel N = 330	Placebo plus paclitaxel N = 335
Supraviețuirea globală, luni		
Mediana (95 % ÎI)	9,6 (8,5, 10,8)	7,4 (6,3, 8,4)
Riscul relativ (95 % ÎI)	0,807 (0,678, 0,962)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	0,0169	
Supraviețuirea fără progresia bolii, luni		
Mediana (95 % ÎI)	4,4 (4,2, 5,3)	2,9 (2,8, 3,0)
Riscul relativ (95 % ÎI)	0,635 (0,536, 0,752)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	< 0,0001	
Rata de răspuns obiectiv (RRO)		
Rată - procent (95 % ÎI)	27,9 (23,3, 33,0)	16,1 (12,6, 20,4)
Raportul probabilităților	2,140 (1,449, 3,160)	
Valoarea p pentru stratificare conform CMH	0,0001	

Abrevieri: ÎI = interval de încredere, RC= răspuns complet, RP= răspuns parțial, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală corespunzătoare tratamentului cu Cyramza plus paclitaxel și cu placebo plus paclitaxel în studiul RAINBOW

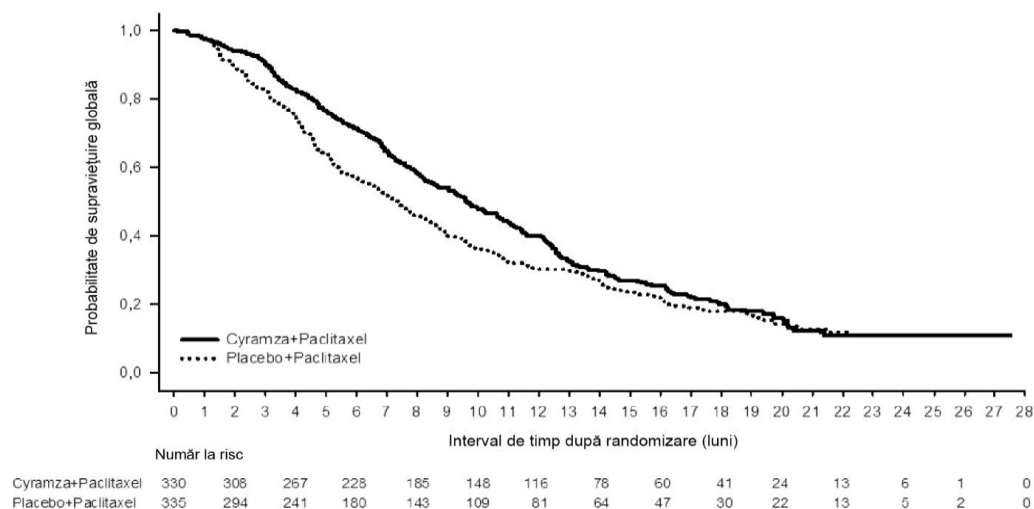
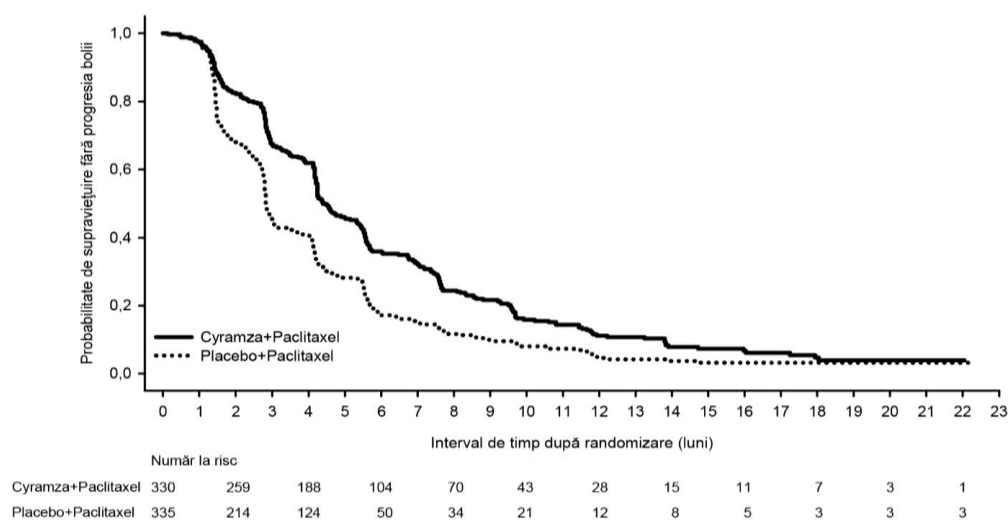


Figura 2: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii corespunzătoare tratamentului cu Cyramza plus paclitaxel și cu placebo plus paclitaxel în studiul RAINBOW



REGARD

REGARD, un studiu randomizat, dublu-orb, multinațional, efectuat cu Cyramza plus TSO comparativ cu placebo plus TSO, a înrolat 355 de pacienți cu neoplasm gastric recidivat loco-regional și nerezecabil sau neoplasm gastric metastazat (inclusiv adenocarcinom) după chimioterapie care a inclus săruri de platină sau fluoropirimidină. Criteriul final principal a fost SG, iar criteriile finale secundare au inclus SFP. A fost necesar ca pacienții să prezinte progresia bolii în timpul sau în interval de 4 luni după ultima doză de terapie de linia întâi pentru boală metastatică sau în timpul tratamentului adjuvant sau în interval de 6 luni după ultima doză de terapie adjuvantă; aceștia au avut SP ECOG 0-1. Pentru includerea în studiu, a fost necesar ca pacienții să aibă bilirubina totală $\leq 1,5$ mg/dl și AST și ALT $\leq 3 \times$ LSVN sau $\leq 5 \times$ LSVN în cazul prezenței metastazelor hepatice.

Pacienți au fost randomizați în raport 2:1 pentru a li se administra o perfuzie intravenoasă cu Cyramza 8 mg/kg ($n = 238$) sau placebo ($n = 117$) la interval de 2 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de scăderea în greutate în ultimele 3 luni ($\geq 10\%$ față de $< 10\%$), de regiunea geografică și localizarea tumorii primare (gastrică sau JEG). Au fost echilibrate din punct de vedere al datelor

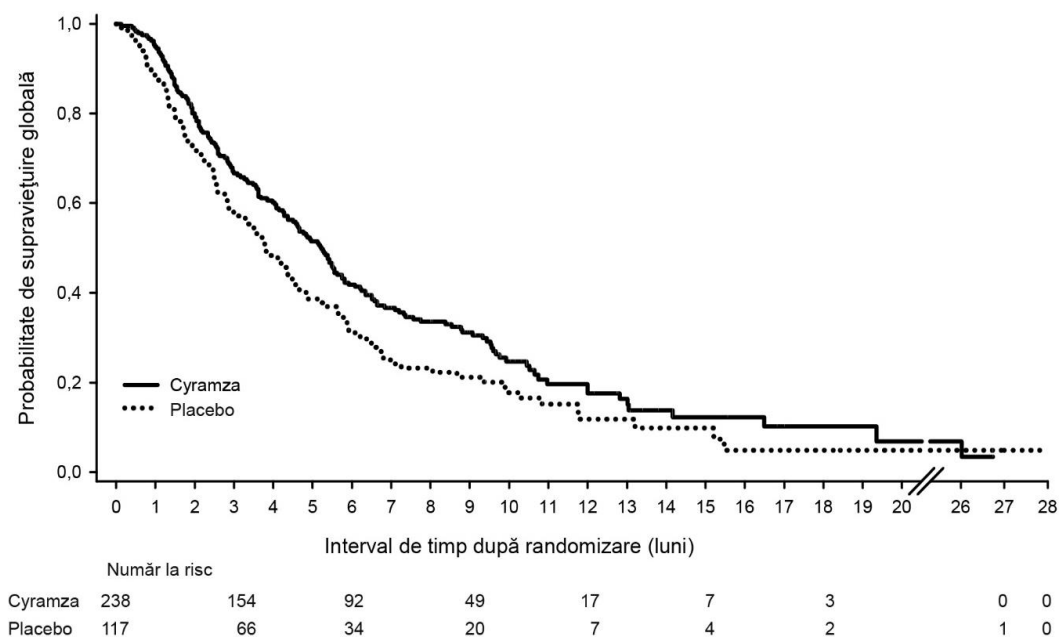
demografice inițiale și al caracteristicilor clinice valoarea SP ECOG a fost de 1 la 72 % dintre pacienți; În studiul REGARD nu au fost înrolați pacienți cu ciroză hepatică clasa B sau C Child-Pugh. 11 % dintre pacienții tratați cu Cymza și 6 % dintre cei care au utilizat placebo au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse. A existat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale la pacienții tratați cu Cymza comparativ cu cei tratați cu placebo (rata de risc [RR] 0,776; 95 % ÎI: 0,603 – 0,998; p = 0,0473), care corespunde reducerii cu 22 % a riscului de deces și creșterii supraviețuirii mediane la 5,2 luni pentru Cymza față de 3,8 luni pentru placebo. Supraviețuirea fără progresia bolii a avut o îmbunătățire semnificativă statistic la pacienții tratați cu Cymza comparativ cu cei care au utilizat placebo (RR 0,483; 95 % ÎI: 0,376 – 0,620; p < 0,0001), care corespunde reducerii cu 52 % a riscului de progresie a bolii sau deces și unei creșteri a SFP mediane la 2,1 luni pentru Cymza comparativ cu 1,3 luni cu placebo. Rezultatele privind eficacitate sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: Rezumatul datelor privind eficacitatea – Populația de tip intenție de tratament (ITT)

	Cymza N = 238	Placebo N = 117
Supraviețuirea globală, luni		
Mediana (95 % ÎI)	5,2 (4,4, 5,7)	3,8 (2,8, 4,7)
Riscul relativ (95 % ÎI)	0,776 (0,603, 0,998)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	0,0473	
Supraviețuirea fără progresia bolii, luni		
Mediana (95 % ÎI)	2,1 (1,5, 2,7)	1,3 (1,3, 1,4)
Riscul relativ (95 % ÎI)	0,483 (0,376, 0,620)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	< 0,0001	
Rata SFP la 12 săptămâni % (95 % ÎI)	40,1 (33,6, 46,4)	15,8 (9,7, 23,3)

Abrevieri: ÎI = interval de încredere

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală corespunzătoare tratamentului cu Cyramza și placebo în studiul REGARD



Pe baza datelor limitate din REGARD de la pacienții cu HER2-pozitiv gastric sau (GEJ) adenocarcinom și la pacienții tratați anterior cu trastuzumab (în RAINBOW), se consideră puțin probabil ca Cyramza să aibă un efect negativ sau niciun efect la pacienții cu neoplasm gastric HER2-pozitiv. Analizele post hoc subgrup nestratificat de la pacienții tratați anterior cu RAINBOW trastuzumab (n = 39) a sugerat un beneficiu de supraviețuire la acești pacienți (RR 0,679, 95 % ÎI 0,327, 1,419) și a demonstrat un beneficiu pentru supraviețuire fără progresia bolii (SFP) (RR 0,399, 95 % ÎI 0,194, 0,822).

Cancer colorectal

RAISE

RAISE a fost un studiu global, randomizat, dublu-orb al Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI, la pacienții cu cancer colorectal metastatic (CCRM), care au înregistrat progresie a bolii în timpul sau după terapia de linia întâi cu bevacizumab, oxaliplatină și o fluoropirimidină. Cerința a fost ca pacienții să aibă SP ECOG 0 sau 1 și progresie a bolii în interval de 6 luni de la ultima doză de tratament de linia întâi. Pacienții trebuiau să aibă funcții hepatice, renale și de coagulare adecvate. Pacienții cu istoric de sângerare necontrolată ereditară sau dobândită sau afecțiuni trombotice, istoric recent de sângerare severă (Grad ≥ 3) sau care au avut un eveniment tromboembolic arterial (ETA) în ultimele 12 luni înainte de randomizare au fost excluși. Pacienții au fost de asemenea excluși dacă au avut oricare dintre: un ETA, hipertensiune Grad 4, proteinurie Grad 3, sângerare Grad 3-4 sau perforație intestinală în timpul terapiei de linia întâi cu bevacizumab.

Un număr total de 1072 pacienți au fost randomizați (1:1) să primească fie Cyramza (n = 536) 8 mg/kg, fie placebo (n = 536), în asociere cu FOLFIRI. Toate produsele medicamentoase au fost administrate intravenos. Regimul cu FOLFIRI a fost: irinotecan 180 mg/m² administrat timp de 90 minute și acid folinic 400 mg/m² administrat simultan, timp de 120 minute; urmat de 5-fluorouracil (5-FU), în bolus, 400 mg/m² timp de 2 până la 4 minute, urmate de 5-FU 2400 mg/m² administrat în perfuzie continuă timp de 46-48 ore. În ambele brațe ale studiului, ciclurile de tratament au fost repetate la interval de 2 săptămâni. Pacienții care au întrerupt unul sau mai multe componente ale tratamentului din cauza reacțiilor adverse au putut continua tratamentul cu celălalt/celelalte component/componente al/ale tratamentului până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă. Principalul obiectiv a fost SG, iar obiectivele secundare au inclus SFP, rata de răspuns obiectiv (RRO) și calitatea vieții (quality of life-QoL) determinată cu ajutorul chestionarului QLQ-C30 dezvoltat de Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului (European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)). Randomizarea a fost stratificată pe regiune geografică, status KRAS al tumorii (mutant sau de tip sălbatic) și timpul până la progresia bolii (TPP) după începerea tratamentului de linia întâi (< 6 luni versus ≥ 6 luni).

Caracteristicile demografice și inițiale pentru populația ITT au fost similare între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost 62 ani și 40 % din pacienți au fost ≥ 65 ani; 57 % din pacienți au fost bărbați; 76 % au fost albi și 20 % asiatici; 49% au avut SP ECOG 0; 49 % din pacienți au avut tumori KRAS mutant; și 24 % din pacienți au avut TPP < 6 luni după începerea tratamentului de linia întâi. 54 % din pacienții din brațul Cyramza plus FOLFIRI și 56 % din pacienții din brațul placebo plus FOLFIRI au primit terapie sistemică după întrerupere.

Supraviețuirea globală a fost semnificativ statistic îmbunătățită la pacienții tratați cu Cyramza plus FOLFIRI comparativ cu cei tratați cu placebo plus FOLFIRI (RR 0,844; 95 % ÎI: 0,730 până la 0,976; p = 0,0219). S-a înregistrat o creștere a supraviețuirii mediane de 1,6 luni în favoarea brațului Cyramza plus FOLFIRI: 13,3 luni în brațul Cyramza plus FOLFIRI și 11,7 luni în brațul placebo plus FOLFIRI. Supraviețuirea fără progresia bolii a fost îmbunătățită semnificativ statistic la pacienții tratați cu Cyramza plus FOLFIRI, comparativ cu cei tratați cu placebo plus FOLFIRI (RR 0,793; 95 % ÎI: 0,697 până la 0,903; p = 0,0005). S-a înregistrat o creștere a SFP de 1,2 luni în favoarea brațului Cyramza plus FOLFIRI: 5,7 luni în brațul Cyramza plus FOLFIRI și 4,5 luni în brațul placebo plus FOLFIRI. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 11 și Figurile 4 și 5.

Au fost realizate analize prespecificate pentru SG și SFP în funcție de factorii de stratificare. RR al SG a fost 0,82 (ÎI 95 %: 0,67 până la 1,0) la pacienții cu tumoră KRAS de tip sălbatic și 0,89 (ÎI 95 %: 0,73 până la 1,09) la pacienții cu tumoră KRAS mutant. Pentru pacienții cu TPP ≥ 6 luni după începerea tratamentului de linia întâi RR al SG a fost 0,86 (ÎI 95 %: 0,73 până la 1,01) și 0,86 (ÎI 95 %: 0,64 până la 1,13) la pacienții cu TPP < 6 luni după începerea tratamentului de linia întâi. Analizele pre-specificate ale subgrupurilor atât pentru SFP și SG în funcție de vârstă (< 65 și ≥ 65 ani), gen, rasă, SP ECOG (0 sau ≥ 1), numărul organelor implicate, doar metastaze hepatice, locul tumorii principale (colon sau rect), nivelul antigenului carcinoembrionar (< 200 μg/l, ≥ 200 μg/l), au demonstrat toate efecte în favoarea tratamentului cu Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI. În 32 din cele 33 de analize pre-specificate ale subgrupurilor pentru SG, RR a fost < 1,0. Singurul sub-grup cu RR > 1 a fost cel al pacienților cu progresie a bolii la < 3 luni de la inițierea tratamentului de linia întâi cu bevacizumab (RR 1,2 [ÎI 95 %: 0,68 până la 1,55]). Acest singur subgrup este unul care poate fi considerat ca având boală agresivă, care este relativ refractară la tratamentul de linia întâi. În ambele brațe de tratament, pacienții care au dezvoltat neutropenie au avut o SG mediană mai mare decât pacienții care nu au dezvoltat neutropenie. SG mediană la pacienții cu orice grad de neutropenie a fost mai mare în brațul cu ramucirumab (16,1 luni) față de brațul placebo (12,6 luni). SG mediană la pacienții care nu au dezvoltat neutropenie a fost de 10,7 luni în ambele brațe.

Tabel 11: Sumarul datelor de eficacitate – populație de tip ITT

	Cyramza plus FOLFIRI N = 536	Placebo plus FOLFIRI N = 536
Supraviețuire globală, luni		
Mediană (95 % Î)	13,3 (12,4, 14,5)	11,7 (10,8, 12,7)
Riscul relativ (95 % Î)	0,84 (0,73, 0,98)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	0,022	
Supraviețuire fără progresia bolii, luni		
Mediană (95 % Î)	5, 7 (5,5, 6,2)	4,5 (4,2, 5,4)
Riscul relativ (95 % Î)	0,79 (0,70, 0,90)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	< 0,001	

Abrevieri: Î = interval de încredere

Figura 4: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală corespunzătoare tratamentului cu Cyramza plus FORFIRI și placebo plus FOLFIRI în studiul RAISE

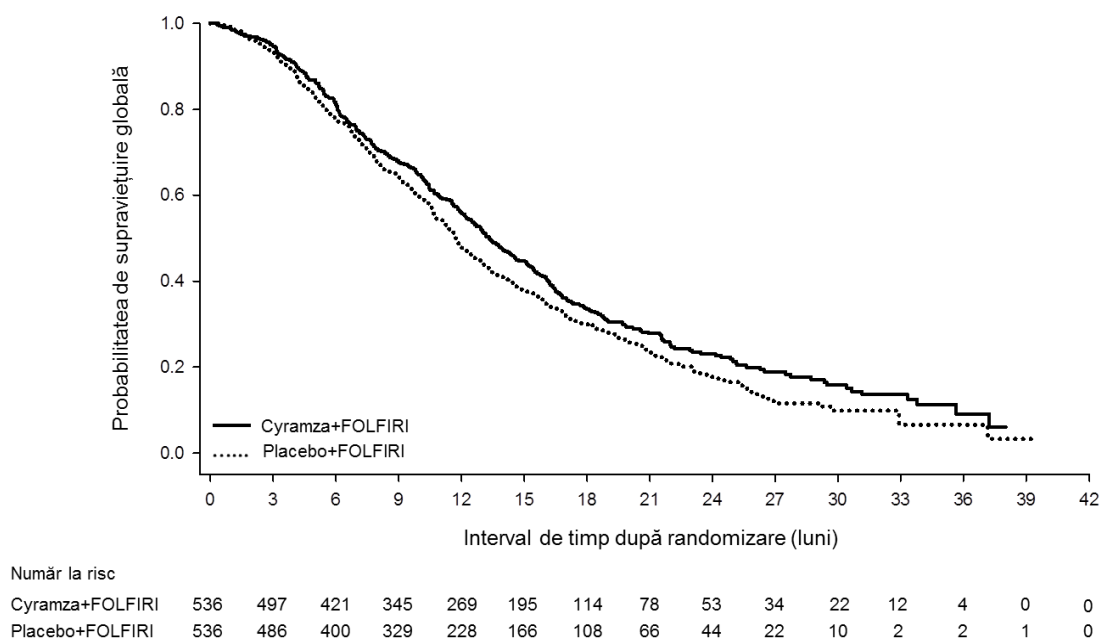
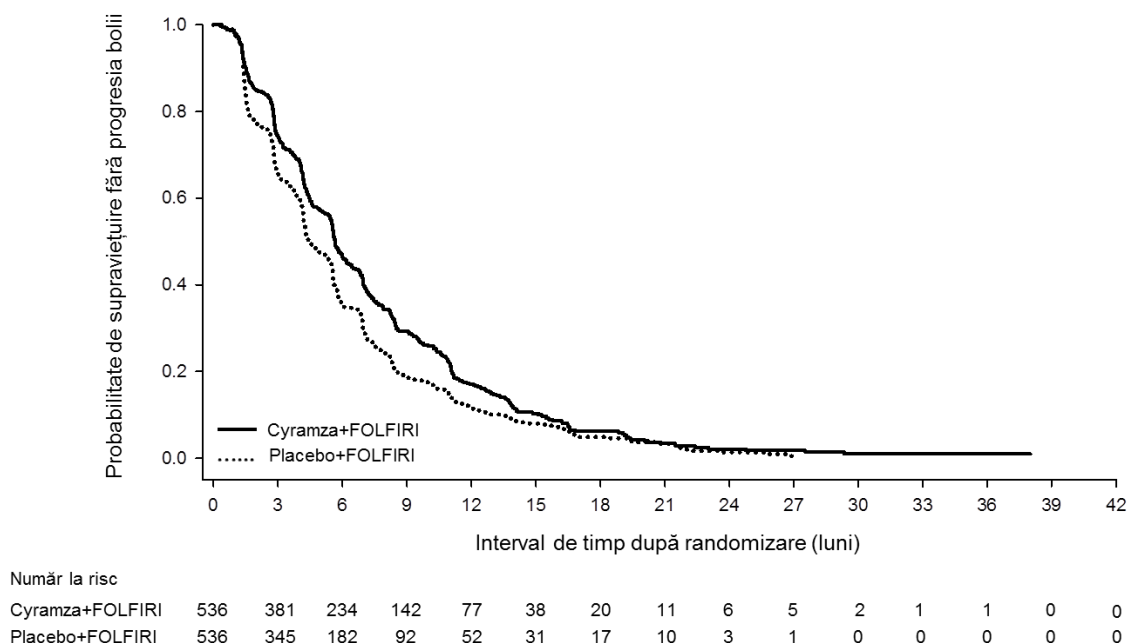


Figura 5: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii corespunzătoare tratamentului cu Cyramza plus FORFIRI și placebo plus FOLFIRI în studiul RAISE



RRO a fost similară pentru ambele brațe de tratament (13,4 % față de 12,5 %, ramucirumab plus FOLFIRI față de placebo plus FOLFIRI, respectiv). Rata de control al bolii (răspuns complet plus răspuns parțial plus boală stabilă) a fost numeric mai mare la pacienții din brațul ramucirumab plus FOLFIRI comparativ cu brațul placebo plus FOLFIRI (74,1 % comparativ cu 68,8 %, respectiv). Pentru QLQ-C30 EORTC, pacienții din brațul de tratament ramucirumab plus FOLFIRI au raportat o scădere temporară a QoL comparativ cu pacienții din brațul placebo plus FOLFIRI pentru majoritatea scalelor. Au fost raportate puține diferențe între brațe după prima lună de tratament.

CPFCM

RELAY

RELAY a fost un studiu clinic de fază 3, global, randomizat, dublu-orb, al Cyramza plus erlotinib versus placebo plus erlotinib, ce a randomizat (1:1) 449 pacienți netratați anterior, cu cancer pulmonar fără celule mici (CPFCM) ce prezentau, în momentul înrolării, deleția exonului 19 sau mutații activatoare ale exonului 21 (L858R) la nivelul receptorului factorului epidermal de creștere. Pacienții eligibili au avut un status de performanță ECOG 0 sau 1. Pacienții ce prezentau metastaze la nivelul sistemului nervos central sau mutații EGFR T790M la începutul studiului, au fost excluși de la înrolare. Pacienții cu risc crescut de sângerări, evenimente cardiovasculare, inclusiv cei care au experimentat un eveniment trombotic arterial în ultimele 6 luni înainte de înrolare, au fost de asemenea excluși din studiu.

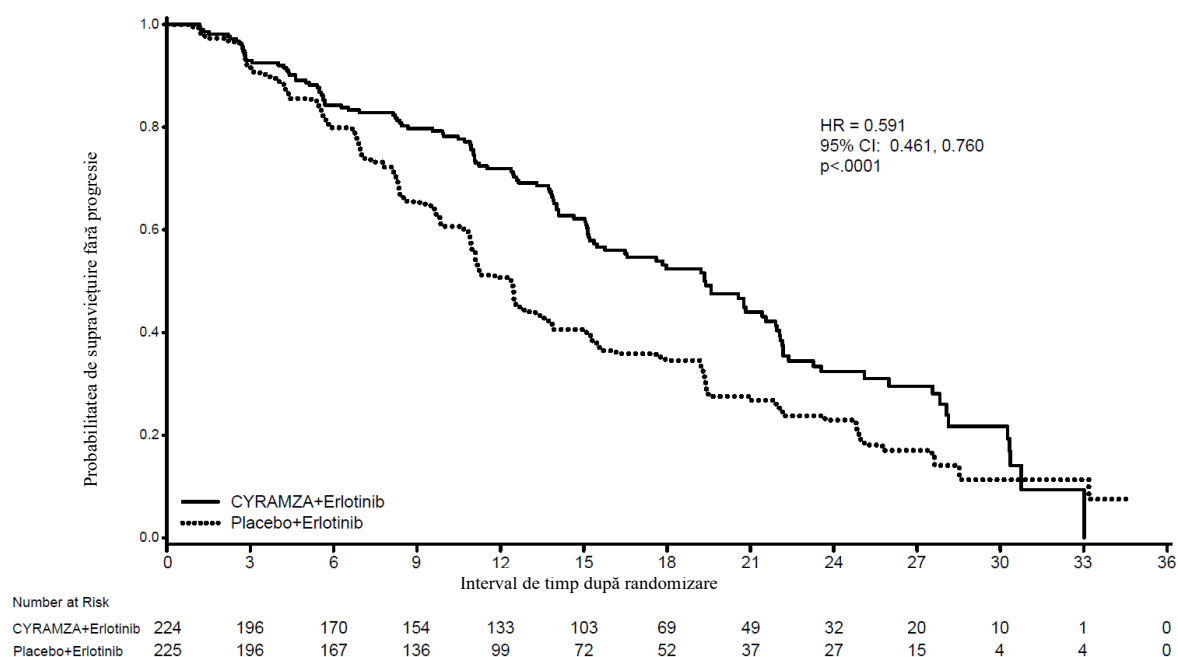
Caracteristicile inițiale demografice și de boală ale pacienților au fost echilibrate între brațele de tratament. 77 % dintre pacienți au fost de origine asiatică și 22 % au fost caucazieni. Pacienții tratați cu Cyramza plus erlotinib au prezentat o îmbunătățire a supraviețuirii fără progresie (PFS) cu semnificație statistică și clinică, comparativ cu pacienții tratați cu placebo plus erlotinib (Tabelul 12). Rezultate consistente au fost observate în toate subgrupurile de pacienți incluzând delețiile exonului 19 și substituția exonului 21 (L858R), vârstă, rasă (RR în subgrupul pacienților caucazieni 0,618 și în grupul pacienților asiatici 0,638), fumători și niciodată fumători. Datele de supraviețuire generală au fost imature în momentul analizei primare a supraviețuirii fără progresie (17,6 % maturitate). Rezultatele de eficacitate ale studiului RELAY sunt prezentate în Tabelul 12 și Figura 6.

Tabel 12: RELAY -Rezumatul datelor de eficacitate – în populația de tip ITT

	Cyramza plus erlotinib N = 224	Placebo plus erlotinib N = 225
Supraviețuirea fără progresie (PFS)		
Număr de evenimente (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediana – luni (ÎÎ 95 %)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Riscul relativ (ÎÎ 95%)	0,591 (0,461, 0,760)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	< 0,0001	
Rata de răspuns obiectiv (Răspuns complet + Răspuns parțial)		
Rata –procent (ÎÎ 95 %)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
RC, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
RP, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Durata răspunsului		
	N = 171	N = 168
Număr de evenimente (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Mediana – luni (ÎÎ 95 %)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Riscul relativ (ÎÎ 95 %)	0,619 (0,477; 0,805)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	0.0003	

Abrevieri: ÎI = interval de încredere, NR= neatins, RC = răspuns complet, RP = răspuns parțial. Obiectivele au fost alpha protejate.

Figura 6: RELAY- Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie pentru Cyramza plus erlotinib versus placebo plus erlotinib



O analiză finală a SG, pentru care studiul nu a fost alimentat, a fost efectuată la 297 de evenimente (maturitate 66,1%). SG RR stratificată a fost 0,98 [ÎI 95% 0,78 – 1,24, p = 0,864] cu o SG mediană de 51,1 luni [ÎI 95% 44,85 - 57,26], pentru Cyramza plus erlotinib față de 46,0 luni [ÎI 95% 43,56 - 53,03] pentru placebo plus erlotinib.

REVEL

REVEL, un studiu randomizat, dublu-orb al Cyramza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel, a fost realizat pe 1253 pacienți cu CPFCM local avansat sau metastatic scuamos sau non-scuamos cu progresie a bolii în timpul sau după o terapie pe bază de platină. Principalul obiectiv a fost supraviețuirea globală (SG). Pacienții au fost randomizați în proporție de 1:1 să primească Cyramza

plus docetaxel (n = 628) sau placebo plus docetaxel (n = 625). Randomizarea a fost stratificată pe regiune geografică, gen, terapie de întreținere anterioară și Statusul de Performanță (SP) ECOG. Cyramza în doză de 10 mg/kg sau placebo și docetaxel în doză de 75 mg/m², au fost fiecare administrate prin infuzie intravenoasă în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile. Centrele din Asia de Est au administrat o doză redusă de docetaxel 60 mg/ m² la interval de 21 zile. Pacienții cu sângerare recentă gravă pulmonară, gastro-intestinală sau postoperatorie, dovezi de hemoragie SNC, căi aeriene și vase de sânge principale afectate de tumoră, cavitație intra-tumorală și istoric de sângerare semnificativă sau afecțiuni trombotice necontrolate au fost excluși. De asemenea, pacienții în tratament cu orice tip de anticoagulanți și/sau terapie cronică cu antiinflamatoare nesteroidiene sau alți agenți antiplachetari sau aceia cu metastaze cerebrale/SNC clinic instabile, netratați au fost excluși. Utilizarea aspirinei în doze de până la 325 mg/zi a fost permisă (vezi pct. 4.4). Au fost incluși un număr limitat de non-caucazieni, în special pacienți negri (2,6 %). Așadar, există o experiență limitată de utilizare a asocierii ramucirumab și docetaxel la acești pacienți cu CPFCM avansat, precum și la pacienții cu insuficiență renală, boală cardiovasculară și obezitate.

Caracteristicile inițiale demografice și de boală ale pacienților au fost în general echilibrate între brațele de tratament: vârsta mediană a fost 62 ani, 67 % din pacienți au fost bărbați, 82 % au fost caucazieni, 13 % asiatici, SP ECOG a fost 0 pentru 32 % din pacienți, 1 pentru 67 % din pacienți, 73 % din pacienți au avut histologie de tip non-scuamos și 26 % au avut histologie de tip scuamos. Cele mai frecvente terapii anterioare au inclus pemetrexed (38 %), gemcitabină (25 %), taxan (24 %) și bevacizumab (14 %); 22 % din pacienți au primit anterior terapie de întreținere. Durata mediană a terapiei cu docetaxel a fost de 14,1 săptămâni pentru brațul ramucirumab plus docetaxel (cu o mediană de 4,0 infuzii primite) și 12,0 săptămâni pentru brațul placebo plus docetaxel (cu o mediană de 4,0 infuzii primite).

SG a fost îmbunătățită semnificativ la pacienții tratați cu Cyramza plus docetaxel comparativ cu cei tratați cu placebo plus docetaxel (RR 0,857; 95 % ÎI: 0,751 până la 0,979; p = 0,024). S-a înregistrat o creștere a supraviețuirii mediane de 1,4 luni în favoarea brațului Cyramza plus docetaxel: 10,5 luni în brațul Cyramza plus docetaxel și 9,1 în brațul placebo plus docetaxel. SFP a fost îmbunătățită semnificativ statistic la pacienții tratați cu Cyramza plus docetaxel comparativ cu cei tratați placebo plus docetaxel (RR 0,762; 95 % ÎI: 0,677 până la 0,859; p < 0,001). S-a înregistrat o creștere a SFP mediane de 1,5 luni în favoarea brațului Cyramza plus docetaxel: 4,5 luni în brațul Cyramza plus docetaxel și 3 luni în brațul placebo plus docetaxel. RRO a fost îmbunătățită semnificativ la pacienții tratați cu Cyramza plus docetaxel comparativ cu cei tratați cu placebo plus docetaxel (22,9 % comparativ cu 13,6 %, p < 0,001). Analiza primară a QoL a arătat același timp până la deteriorare pentru toate scorurile pe Scala Simptomelor Cancerului Pulmonar (LCSS) între brațele de tratament.

A fost înregistrată o îmbunătățire semnificativă a SFP și SG (ramucirumab plus docetaxel comparativ cu placebo plus docetaxel) la subgrupuri importante. Rezultatele de SG ale subgrupurilor au inclus următoarele: histologie de tip non-scuamos (RR 0,83; 95 % ÎI: 0,71 până la 0,97; SG mediană [SGm]: 11,1 comparativ cu 9,7 luni) și histologie de tip scuamos (RR 0,88; 95 % ÎI: 0,69 până la 1,13; SGm: 9,5 comparativ cu 8,2 luni); pacienți cu întreținere anterioară (RR 0,69; 95 % ÎI: 0,51 până la 0,93; SGm: 14,4 comparativ cu 10,4 luni); timp de la inițierea terapiei anterioare < 9 luni (RR 0,75; 95 % ÎI: 0,64 până la 0,88; SGm: 9,3 comparativ cu 7,0 luni); pacienți < 65 ani (RR 0,74, 95 % ÎI: 0,62, 0,87; SGm: 11,3 comparativ cu 8,9 luni). S-a constatat reducerea eficacității pe măsura creșterii vârstei la pacienții tratați cu ramucirumab plus docetaxel pentru CPFCM avansat cu progresie a bolii după chimioterapia pe bază de platină (vezi pct. 5.1). Nu s-au înregistrat diferențe de eficacitate între brațele de tratament în subgrupurile de pacienți ≥ 65 ani (SG RR 1,10; 95 % ÎI: 0,89, 1,36; Supraviețuirea globală mediană [SGm]: 9,2 comparativ cu 9,3 luni, vezi pct. 4.4), pacienți pre-tratați cu taxani (RR 0,81; 95 % ÎI: 0,62 până la 1,07; SGm 10,8 comparativ cu 10,4 luni) și pacienți cu timp de la inițierea terapiei anterioare ≥ 9 luni (RR 0,95; 95 % ÎI: 0,75 până la 1,2; SGm: 13,7 comparativ cu 13,3 luni). Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabel 13: Rezumatul datelor de eficacitate - populație de tip ITT

	Cyramza plus docetaxel N = 628	Placebo plus docetaxel N = 625
Supraviețuire globală, luni		
Mediană – luni (95 % ÎÎ)	10,5 (9,5, 11,2)	9.1 (8,4, 10,0)
Riscul relativ (95 % ÎÎ)	0,857 (0,751, 0,979)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	0,024	
Supraviețuire fără progresia bolii, luni		
Mediană (95 % ÎÎ)	4,5 (4,2, 5,4)	3,0 (2,8, 3,9)
Riscul relativ (95 % ÎÎ)	0,762 (0,677, 0,859)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	< 0,001	
Rata de răspuns obiectiv (RC+RP)		
Rată – procent (95 % ÎÎ)	22,9 (19,7, 26,4)	13,6 (11,0, 16,5)
Valoare p (test CMH, stratificat)	< 0.001	

Abrevieri: ÎI = interval de încredere, RC = răspuns complet, RP = răspuns parțial, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Figura 7: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală corespunzătoare tratamentului cu Cyramza plus docetaxel și placebo plus docetaxel în studiul REVEL

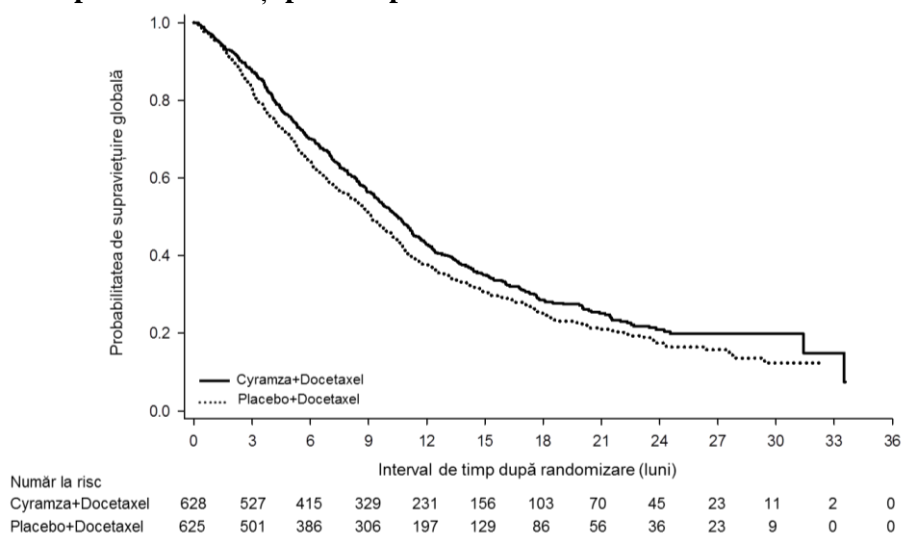
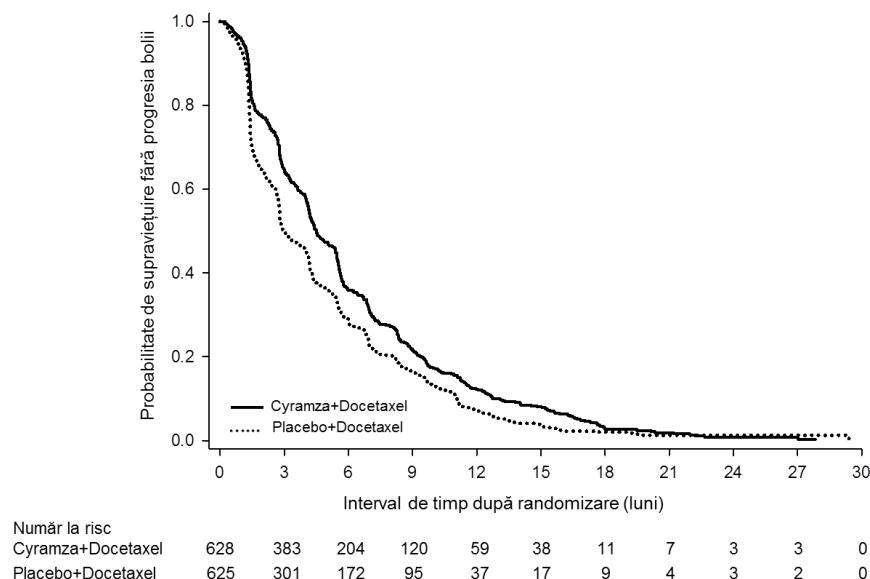


Figura 8: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii corespunzătoare tratamentului cu Cyramza plus docetaxel și placebo plus docetaxel în studiul REVEL



Carcinom hepatocelular (CHC)

REACH-2

REACH-2 a fost un studiu global, randomizat, dublu-orb al Cyramza plus BSC versus placebo plus BSC, care a randomizat (2:1) 292 de pacienți cu CHC (carcinom hepato-celular) care au prezentat o valoare a AFP ≥ 400 ng/ml la înrolarea în studiu. Pacienții înrolați în studiu au avut progresia bolii în timpul sau după terapia cu sorafenib sau care nu au tolerat terapia cu sorafenib. Pacienții eligibili au avut un scor Child Pugh A (scor < 7), un clearance al creatininei ≥ 60 ml/min și status de performanță ECOG 0 sau 1. În plus, pacienții au fost fie în stadiul B conform clasificării BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), nefiind apti pentru a primi terapie locoregională, fie în stadiul C. Pacienții cu metastaze cerebrale, boală leptomeningeală, compresie medulară necontrolată, istoric de sau encefalopatie hepatică acută sau ascită clinic manifestă, sângerare variceală severă în ultimele 3 luni înainte de tratament, sau varice esofagiene sau gastrice cu risc crescut de sângerare, au fost excluși din studiu. Criteriul de evaluare principal a fost supraviețuirea generală. Pragul pentru nivelul crescut al AFP necesar pentru înrolarea în REACH-2 a fost determinat pe baza datelor de supraviețuire dintr-un subgrup prespecificat al unei analize retrospective din studiul REACH, încheiat anterior, studiu clinic de fază 3 care a randomizat 565 cu CHC (1:1), fie cu Cyramza plus BSC sau placebo plus BSC, pacienți care au prezentat progresia bolii după tratamentul anterior cu sorafenib.

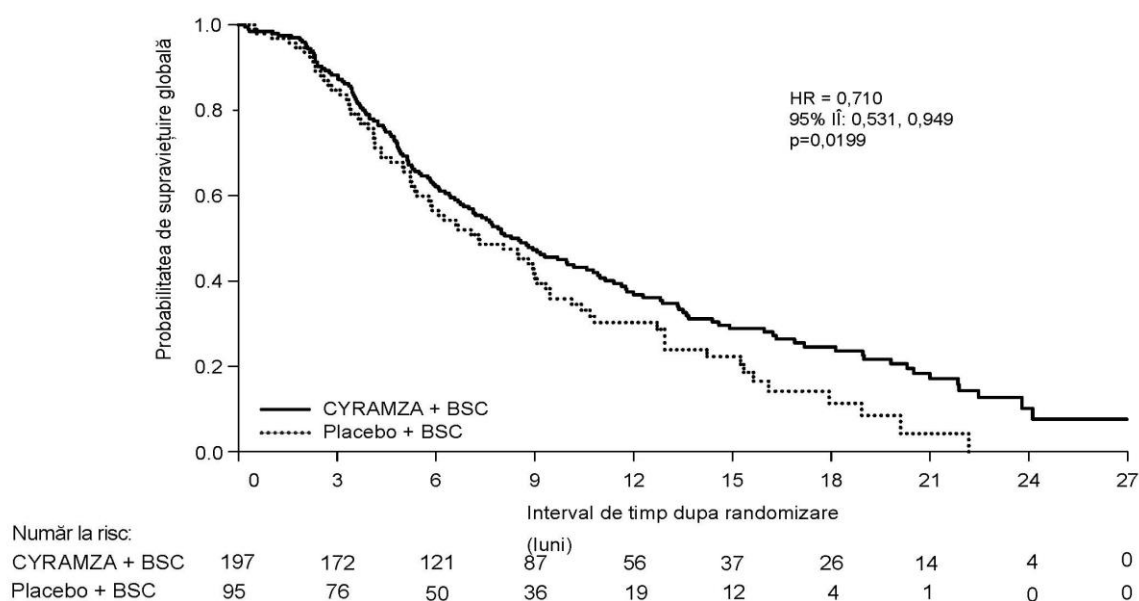
În REACH-2, cele două brațe au fost în general echilibrate în ceea ce privește caracteristicile bolii și cele demografice, excepție făcând AFP, care a fost mai scăzută în brațul placebo. Pacienții tratați cu Cyramza au prezentat o îmbunătățire statistic semnificativă a SG, comparativ cu placebo (Tabelul 14). În REACH-2 obiectivul major de eficacitate a fost susținut de o îmbunătățire statistic semnificativă a supraviețuirii fără progresie în brațul pacienților tratați cu Cyramza comparativ cu cei tratați cu placebo. Efectul relativ al tratamentului (evaluat conform RR-riscului relativ) cu Cyramza comparativ cu placebo a fost în general consistent în toate subgrupurile, indiferent de vârstă, rasă, etiologia bolii și cauza discontinuării tratamentului cu sorafenib (boală progresivă versus intoleranți). Expunerea la ramucirumab în REACH-2 este corelată cu prelungirea duratei SG (vezi pct. 5.2). Rezultatele de eficacitate din REACH-2 sunt expuse în Tabelul 14 și Figura 9.

Tabel 14: Rezumatul datelor de eficacitate -REACH-2- populație de tip ITT

	Cyramza N = 197	Placebo N = 95
Supraviețuire generală, luni		
Mediana (95 % ÎÎ)	8,51 (7,00 – 10,58)	7,29 (5,42, 9,07)
Risc relativ (95 % ÎÎ)	0,710 (0,531, 0,949)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	0,0199	
Supraviețuire fără progresia bolii, luni		
Mediana (95 % ÎÎ)	2,83 (2,76, 4,11)	1,61 (1,45, 2,69)
Risc relativ (95 % ÎÎ)	0,452 (0,339, 0,603)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	< 0,0001	
Rata de răspuns obiectiv (RC + RP)		
RRO % (95 % ÎÎ)	4,6 (1,7, 7,5)	1,1 (0,0, 3,1)
Valoare p	0,1697	

Abrevieri: ÎI = interval de încredere, RC = răspuns complet, RRO = rată de răspuns obiectiv și RP = răspuns parțial

Figura 9: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală corespunzătoare tratamentului cu Cyramza versus placebo în studiul REACH-2



Pacienții cu Statusul de performanță (SP) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Pacienții cu scor ECOG ≥ 2 au fost excluși din studiile pivot în toate indicațiile, așadar, siguranța și eficacitatea Cyramza la aceste populații de pacienți nu este cunoscută.

Imunogenitate

Pacienții înrolați în două studii de fază 3, RAINBOW și REGARD au fost testați la repere temporale diferite în vederea depistării anticorpilor antimedament (AAM). Au fost testate probe prelevate de la 956 pacienți: 527 tratați cu ramucirumab și 429 pacienți tratați cu terapia control. Un număr de unsprezece (2,2 %) pacienți tratați cu ramucirumab și doi (0,5 %) dintre cei din grupul control au avut

AAM. Niciunul dintre pacienții care au avut AAM nu au prezentat reacții asociate administrării în perfuzie. Niciun pacient nu a avut anticorpi neutralizanți împotriva ramucirumab. Există date insuficiente pentru a evalua efectele AAM asupra eficacității sau siguranței ramucirumab.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Cyramza în a toate subseturile populației pediatrice cu adenocarcinom gastric, adenocarcinom al colonului și rectului, carcinom pulmonar și carcinom hepatic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea pediatrică).

Siguranța și farmacocinetica (FC) ramucirumab, în monoterapie, au fost evaluate în 14T-MC-JVDA, un studiu de fază 1 multicentric, deschis, ce a inclus pacienți pediatrici și adulți tineri, cu vârste cuprinse între 1 și 21 de ani, pentru a determina doza recomandată în faza 2 (DRF2). Studiul a cuprins 2 părți. În Partea A, ramucirumab a fost administrat în doză de 8 mg/kg sau 12 mg/kg intravenos timp de 60 de minute, la fiecare 2 săptămâni, la 23 de pacienți cu tumori în afara sistemului nervos central recurente sau refractare la tratament. Doza maximă tolerată nu a fost atinsă. Doza recomandată în faza 2 (DRF2) a fost determinată a fi 12 mg/kg, atunci când tratamentul este administrat o dată la două săptămâni. În Partea B, ramucirumab a fost administrat în doza DRF2 la 6 pacienți cu tumori ale sistemului nervos central (SNC) recidivante sau refractare la tratament, pentru evaluarea tolerabilității în această populație. Nu s-a observat niciun răspuns tumoral în Partea A sau Partea B.

Eficacitatea și siguranța ramucirumab în asociere cu gemcitabina și docetaxel comparativ cu gemcitabina și docetaxel în monoterapie au fost evaluate în studiul J1S-MC-JV02 (JV02), un studiu randomizat, multicentric, global, de faza 2, la 23 de pacienți copii, adolescenți și adulți tineri cu vârsta cuprinsă între 36 luni și 29 de ani cu sarcom sinovial (SS) recidivant, recurent sau progresiv. Randomizarea (2:1) a fost stratificată prin stadializarea la recidivă (boală metastatică comparativ cu boala avansată local). Studiul a fost încheiat fără evaluarea formală a criteriului final principal al SFP, deoarece, la analiza intermediară a inutilității, JV02 nu a atins criteriul de încredere pre-specificat de 60% în superioritatea tratamentului (SFP RR mai mic de 1 pentru SS). A existat un răspuns parțial și niciun răspuns complet în brațul experimental. Nu a fost observat niciun răspuns, complet sau parțial, în brațul de control.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea unei doze de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni, mediile geometrice ale C_{min} serice înainte de administrarea celei de a patra și celei de a șaptea doze de ramucirumab administrat în monoterapie la pacienții cu cancer gastric avansat au fost de 49,5 $\mu\text{g/ml}$ (interval 6,3-228 $\mu\text{g/ml}$) și respectiv 74,4 $\mu\text{g/ml}$ (interval 13,8-234 $\mu\text{g/ml}$). La pacienții cu CHC, mediile geometrice ale C_{min} serice înainte de administrarea celei de a doua, a patra și a șaptea doză de ramucirumab au fost: 23,5 $\mu\text{g/ml}$ (interval 2,9-76,5 $\mu\text{g/ml}$), 44,1 $\mu\text{g/ml}$ (interval 4,2-137 $\mu\text{g/ml}$) și respectiv 60,2 $\mu\text{g/ml}$ (interval 18,3-123 $\mu\text{g/ml}$).

După administrarea unei doze de 8 mg/kg ramucirumab la interval de 2 săptămâni în asociere cu FOLFIRI, mediile geometrice ale valorilor C_{min} ale ramucirumab au fost 46,3 $\mu\text{g/ml}$ (interval de 7,7-119 $\mu\text{g/ml}$) și 65,1 $\mu\text{g/ml}$ (interval de 14,5-205 $\mu\text{g/ml}$) înainte de administrarea celei de-a treia și a cincea doză, respectiv, în ser la pacienții cu CCRm.

După administrarea unei doze de 10 mg/kg ramucirumab la interval de 3 săptămâni, mediile geometrice ale C_{min} ale ramucirumab au fost 28,3 $\mu\text{g/ml}$ (interval de 2,5-108 $\mu\text{g/ml}$) și 38,4 $\mu\text{g/ml}$ (interval de 3,1-128 $\mu\text{g/ml}$) anterior administrării celei de-a treia și a cincea doză, respectiv, de ramucirumab administrat în asociere cu docetaxel, în ser la pacienții cu CPFCM.

După administrarea unei doze de 10 mg/kg ramucirumab la interval de 2 săptămâni, mediile geometrice ale C_{min} ale ramucirumab au fost 68,5 $\mu\text{g/ml}$ (interval de 20,3-142 $\mu\text{g/ml}$) și 85,7 $\mu\text{g/ml}$

(interval de 36,0-197 µg/ml) înainte de a patra și respectiv a șaptea doză de ramucirumab administrat în asociere cu erlotinib, în ser, la pacienții cu CPFCM.

Absorbție

Cyramza este administrat în perfuzie intravenoasă. Nu s-au efectuat studii privind alte căi de administrare.

Distribuție

Conform unei strategii de farmacocinetică populațională (FCPop), volumul mediu de distribuție (% coeficient de variație [CV%]) la starea de echilibru corespunzător ramucirumab a fost de 5,4 l (15 %).

Metabolizare

Metabolizarea ramucirumab nu a fost studiată. Anticorpii sunt eliminați în principal prin catabolizare.

Eliminare

Conform FCPop, eliminarea medie (CV%) a ramucirumab a fost de 0,015 l/oră (30 %), iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică de 14 zile (20 %).

Relația de dependență de timp și de doză

Nu a existat o deviație clară față de relația de proporționalitate cu doza a profilului farmacocinetic al ramucirumab administrat în doze între 6 mg/kg și 20 mg/kg. Un raport de acumulare de 1,5 a fost observat pentru ramucirumab în cazul administrării la interval de 2 săptămâni. Conform simulărilor folosind FCPop, starea de echilibru se atinge până la a șasea doză administrată.

Vârștnici

Conform FCPop, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește expunerea la ramucirumab la pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani comparativ cu cei cu vârsta < 65 de ani.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii formale de evaluare a efectului insuficienței renale asupra proprietăților farmacocinetice ale ramucirumab. Conform FCPop, expunerea la ramucirumab a fost similară la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [CrCl] ≥ 60 și < 90 ml/min), insuficiență renală moderată (CrCl ≥ 30 și < 60 ml/min) și cu insuficiență renală severă (CrCl 15-29 ml/min) comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (CrCl ≥ 90 ml/min).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii formale de evaluare a efectului insuficienței hepatice asupra proprietăților farmacocinetice ale ramucirumab. Conform FCPop, expunerea la ramucirumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală $\geq 1,0$ - $1,5$ x limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST sau bilirubina totală $\leq 1,0$ LSVN și AST $>$ LSVN) sau cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală $> 1,5$ - $3,0$ LSVN și orice valoare a AST) a fost similară cu cea observată la pacienții cu funcție hepatică normală (bilirubina totală și AST \leq LSVN). Ramucirumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubina totală $> 3,0$ x LSVN și orice valoare a AST).

Copii și adolescenți

Expunerea la ramucirumab a pacienților pediatrici sau adulți tineri (copii > 12 luni și < 21 ani) cu tumori solide refractare, inclusiv tumori ale SNC, a fost similară cu expunerea obținută la pacienții adulți, consecutiv administrării unei doze sau mai multor doze de 8 mg/kg sau 12 mg/kg. Mai mult, expunerea la ramucirumab după doza de 12 mg/kg a fost similară pentru toate categoriile de vârstă între >12 luni și < 21 ani.

Alte grupuri speciale de pacienți

Conform FCPop, s-a constatat că următoarele covariabile nu au nicio influență asupra distribuției ramucirumab: vârsta, sexul, rasa, valorile albuminei. Aceștia și alți factori investigați au avut un efect < 20 % asupra distribuției ramucirumab. Greutatea corporală este considerată o covariabilă semnificativă în farmacocinetica ramucirumab, susținând doza conform masei corporale.

Relația dintre răspuns și expunere

Eficacitate

Analizele de investigare a răspunsului în funcție de expunere au indicat că eficacitatea s-a corelat cu expunerea la ramucirumab de-a lungul studiilor pivot. Eficacitatea, determinată conform îmbunătățirii SG a fost asociată cu creșterea valorilor de expunere la ramucirumab produsă de doze de 8 mg/kg de ramucirumab administrate la interval de 2 săptămâni și de doze de 10 mg/kg de ramucirumab administrate la interval de 2 săptămâni și de 3 săptămâni. O îmbunătățire în SFP a fost, de asemenea, asociată cu o expunere mai mare la ramucirumab în cancerul gastric avansat, CPFCM cu progresia bolii după chimioterapia pe bază de platină și CCRm.

În studiul REACH-2 pentru CHC, analizele de investigare a răspunsului în funcție de expunere au indicat că doar pacienții cu o expunere peste valoarea mediană au experimentat o îmbunătățire a SG comparativ cu placebo și această corelare expunere-eficacitate s-a păstrat și după încercarea de ajustare pentru alți factori prognostici. Efectul tratamentului în ceea ce privește SFP a fost observat pentru toate nivelele de expunere la ramucirumab date de doza de 8 mg/kg ramucirumab administrat la 2 săptămâni. Nu a fost observată o corelație asemănătoare în studiul RELAY pentru CPFCM cu 10 mg/kg ramucirumab plus erlotinib administrat la fiecare 2 săptămâni.

Siguranță

În cadrul studiului RAINBOW, incidența evenimentelor de Grad ≥ 3 de tip hipertensiune arterială, neutropenie și leucopenie a fost crescută pentru valori mai mari de expunere la ramucirumab.

În cadrul studiului RAISE, incidența neutropeniei de Grad ≥ 3 a fost crescută pentru expunere la doze mai mari de ramucirumab.

În studiul RELAY, nu a fost identificată o relație expunere-siguranță pentru obiectivele de siguranță, inclusiv hipertensiune arterială grad ≥ 3 , diaree, proteinurie și dermatită acneiformă.

În cadrul studiului REVEL, incidența evenimentelor de Grad ≥ 3 de tip neutropenie febrilă și hipertensiune arterială a fost crescută pentru valori mai mari de expunere la ramucirumab.

În datele extrase din studiile REACH-2 și REACH (pacienți cu valori ale alfa fetoproteinei ≥ 400 ng/ml), incidența hipertensiunii arteriale de Grad ≥ 3 a fost crescută o dată cu creșterea expunerii la ramucirumab.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii la animale pentru a testa ramucirumab din punct de vedere al potențialului de carcinogenitate și genotoxicitate.

Organele țintă identificate în studii privind toxicitatea după doze repetate la maimuțe cynomolgus au fost rinichiul (glomerulonefrită), osul (îngroșarea și osificarea endocondrală anormală a plăcii de creștere epifizară) și organele reproducătoare la femele (greutate scăzută a ovarelor și uterului). La nivelul mai multor organe s-a observat un grad minim de inflamație și/sau infiltrat cu celule mononucleare.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere cu ramucirumab, cu toate acestea, modelele animale corelează angiogeneza, VEGF și receptorul 2 pentru VEGF cu aspecte vitale ale funcției de reproducere la femele, dezvoltării embrio-fetale și dezvoltării postnatale. Pe baza mecanismului de acțiune al ramucirumab, probabil că la animale ramucirumab va inhiba angiogeneza și va duce la reacții dăunătoare asupra fertilității (ovulației), dezvoltării placentare, dezvoltării fetale și postnatale.

O doză unică de ramucirumab nu a încetinit vindecarea plăgilor la maimuțe folosind un model incizional implicând toate straturile epidermei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Histidină monoclorhidrat
Clorură de sodiu
Glicină (E 640)
Polisorbat 80 (E 433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Cyamza nu trebuie administrat sau amestecat cu soluții de dextroză.
Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

3 ani.

După diluare

Preparată conform instrucțiunilor, soluțiile perfuzabile de Cyamza nu conțin conservanți cu rol antimicrobian.

Stabilitatea chimică și fizică după diluare a Cyamza în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile a fost demonstrată pentru 24 de ore la temperaturi între 2 °C și 8 °C sau pentru 4 ore la temperatura de 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare după diluare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazurilor în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție de 10 ml în flacon (sticlă tip I) cu dop de cauciuc din clorobutil, un capac de aluminiu și capac de polipropilenă.

Soluție de 50 ml în flacon (sticlă tip I) cu dop de cauciuc din clorobutil, un capac de aluminiu și capac de polipropilenă.

Ambalaj cu 1 flacon a 10 ml.

Ambalaj cu 2 flacoane a 10 ml.

Ambalaj cu 1 flacon a 50 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A nu se agita flaconul.

Pregătiți soluția perfuzabilă folosind tehnica aseptică pentru a asigura că soluția pregătită este sterilă.

Fiecare flacon este destinat pentru utilizare unică. Inspectați conținutul flaconului pentru a se depista prezența particulelor sau a modificărilor de culoare (concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie să fie limpede până la ușor opalescent și incolor până la gălbui fără să fie vizibile particule) înainte de diluare. Dacă se constată prezența particulelor sau a modificărilor de culoare, aruncați flaconul.

Calculați doza și volumul de ramucirumab necesare pentru pregătirea soluției perfuzabile. Flacoanele conțin fie 100 mg fie 500 mg ca soluție de ramucirumab 10 mg/ml. Utilizați ca solvent numai soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile.

În cazul în care se utilizează recipiente preumplute pentru perfuzie intravenoasă

Pe baza volumului calculat de ramucirumab, extrageți volumul corespunzător de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile din recipientul preumplut de 250 ml. Transferați în condiții de asepsie volumul calculat de ramucirumab în recipientul pentru perfuzie intravenoasă. Volumul total final din recipient trebuie să fie de 250 ml. Recipientul trebuie răsturnat cu blândețe pentru a asigura omogenizarea corespunzătoare. Nu congelați sau nu agitați soluția perfuzabilă. Nu diluați cu alte soluții sau nu administrați în aceeași perfuzie cu alți electroliți sau medicamente.

În cazul în care se utilizează recipiente goale pentru perfuzie intravenoasă

Transferați în condiții de asepsie volumul calculat de ramucirumab într-un recipient gol pentru perfuzie intravenoasă. Adăugați o cantitate suficientă de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile în recipient pentru a constitui volumul total de 250 ml. Recipientul trebuie răsturnat cu blândețe pentru a asigura omogenizarea corespunzătoare. Nu congelați sau nu agitați soluția perfuzabilă. Nu diluați cu alte soluții sau nu administrați în aceeași perfuzie cu alți electroliți sau medicamente.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a se depista prezența particulelor înainte de administrare. Dacă se identifică astfel de particule, se aruncă soluția perfuzabilă.

Aruncați cantitatea de ramucirumab neutilizată și rămasă în flacon, deoarece produsul nu conține conservanți antimicrobieni.

Se administrează prin pompă de perfuzie. Se va utiliza pentru perfuzie o linie separată de perfuzie cu un filtru de 0,22 microni cu afinitate scăzută pentru proteine, iar linia trebuie spălată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile după încheierea perfuziei.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/957/001
EU/1/14/957/002
EU/1/14/957/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 decembrie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE
ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA
SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE
PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive,
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
STATELE UNITE ALE AMERICII

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Ireland

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
Spania

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Franța

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele privind depunerea RPAS pentru acest medicament sunt cuprinse în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în oricare din actualizările ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele (European medicines web-portal).

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – flacon a 10 ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cyramza 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
ramucirumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml de concentrat conține ramucirumab 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, histidină monoclorhidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

100 mg/10 ml

1 flacon

2 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare.

Pentru utilizare unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/957/001 - 1 flacon a 10 ml.

EU/1/14/957/002 - 2 flacoane a 10 ml.

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMEANSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETĂ DE FLACON– flacon a 10 ml

1. NUNMELE PRODUSULUI FARMACEUTIC ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Cyramza 10 mg/ml concentrat steril
ramucirumab
Pentru utilizare IV după diluare

2. METODA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL EXPRIMAT ÎN FUNCȚIE DE GREUTATE, VOLUM SAU PE UNITATE

100 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – flacon a 50 ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cyramza 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
ramucirumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml de concentrat conține ramucirumab 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, histidină monoclorhidrat, clorură de sodiu, glicină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

500 mg/50 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare.
Pentru utilizare unică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/957/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMEANSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI – flacon a 50 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Cyramza 10 mg/ml concentrat steril
ramucirumab
Pentru utilizare IV după diluare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 mg/50 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Cyramza 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă ramucirumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Cyramza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Cyramza
3. Cum vi se va administra Cyramza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cyramza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Cyramza și pentru ce se utilizează

Cyramza este un medicament anticancer ce conține ramucirumab substanță activă, care este un anticorp monoclonal. Aceasta este o proteină specializată care poate recunoaște și se poate atașa la o altă proteină ce se găsește pe vasele de sânge numite "receptori VEGF 2". Acest receptor este necesar pentru dezvoltarea de noi vase de sânge. Pentru a crește, cancerul are nevoie de noi vase de sânge pentru a se dezvolta. Prin atașarea la "receptorii VEGF 2" și blocarea lor medicamentul taie alimentarea cu sânge a celulelor canceroase.

Cyramza este administrat și în asociere cu paclitaxel, un alt medicament utilizat în tratamentul cancerului, pentru tratamentul cancerului de stomac avansat (sau al zonei care face legătura dintre esofag și stomac) la adulți la care boala a progresat după tratamentul cu medicamente pentru cancer.

Cyramza este utilizat pentru tratamentul cancerului de stomac avansat (sau cancer al zonei care face legătura dintre esofag și stomac) la adulți la care boala a progresat după tratamentul cu medicamente pentru cancer și pentru care tratamentul cu Cyramza în asociere cu paclitaxel nu este potrivit.

Cyramza este utilizat în tratamentul cancerului avansat de colon sau rect (părți ale intestinului gros) la pacienții adulți. Se administrează concomitent cu alte medicamente denumite "chimioterapie FOLFIRI", care include "5-fluorouracil", "acid folinic" și "irinotecan".

Cyramza este administrat în combinație cu erlotinib, un alt medicament împotriva cancerului, ca primă linie de tratament pentru pacienții adulți cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiu avansat atunci când celulele canceroase prezintă schimbări specifice (mutații) ale genei receptorului factorului de creștere epidermal.

Cyramza este administrat în asociere cu docetaxel, un alt medicament anticancer, în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar în stadiu avansat la care boala s-a agravat după tratamentul anticancer.

Cyramza este utilizat pentru tratamentul cancerului avansat de ficat sau care nu poate fi rezecat prin metode chirurgicale, în tratamentul pacienților adulți care au fost tratați anterior cu un alt medicament anticancer (sorafenib) și care prezintă un nivel crescut al unei proteine specifice din sânge (alfa fetoproteina).

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Cyramza

Nu trebuie să vi se administreze Cyramza

- dacă sunteți alergic la ramucirumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă există radiografii care dovedesc prezența unei cavități sau a unui orificiu la nivelul cancerului pulmonar sau dacă acest cancer pulmonar s-a dezvoltat în apropierea vaselor mari de sânge

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale **înainte** să vi se administreze Cyramza dacă:

- aveți orice afecțiune care crește riscul de sângerări. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente care ar putea crește riscul de sângerări sau care afectează funcția de coagulare a sângelui. În astfel de cazuri, medicul dumneavoastră va efectua teste de sânge obișnuite pentru a verifica riscul de producere a sângerărilor.
- aveți cancer de ficat și ați prezentat anterior sângerări din vene dilatate de la nivelul esofagului sau aveți o tensiune mare în vena portă, care transportă sângele de la intestin și splină la ficat.
- aveți cancer pulmonar și ați prezentat recent sângerări la nivelul plămânilor (tuse cu sânge roșu intens) sau dacă luați frecvent medicamente antiinflamatoare ne-steroidiene, sau medicamente ce afectează abilitatea sângelui de a se coagula.
- aveți tensiune arterială mare. Cyramza poate crește incidența creșterii valorilor tensiunii arteriale. Medicul dumneavoastră se va asigura că, dacă aveți valori mari ale tensiunii arteriale, acestea vor fi aduse sub control înainte de a începe tratamentul cu Cyramza. Medicul dumneavoastră vă va supraveghea tensiunea arterială și vă va adapta tratamentul pentru tensiunea arterială pe care îl luați așa cum este necesar pe durata tratamentului cu Cyramza. Este posibil să fie necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Cyramza până când se obține controlul tensiunii arteriale sub tratament sau oprirea permanentă a acestuia în cazul în care nu poate fi controlată în mod adecvat.
- dacă aveți sau ați avut un anevrism (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge.
- sunteți programat pentru efectuarea unei intervenții chirurgicale, dacă vi s-a efectuat o astfel de procedură de curând sau dacă rana chirurgicală nu este vindecată. Cyramza ar putea crește riscul de apariție a problemelor asociate cu vindecarea rănilor. Nu trebuie să vi se administreze Cyramza timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de efectuarea intervenției chirurgicale pentru care sunteți programat și medicul dumneavoastră va decide când se va relua administrarea tratamentului. Dacă aveți o rană care nu se vindecă bine în timpul tratamentului, administrarea Cyramza va fi oprită până la vindecarea completă a rănilor.
- aveți o boală gravă de ficat („ciroză”) și afecțiuni asociate, cum ar fi acumularea în exces de lichid în abdomen („ascită”). Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă se consideră că beneficiile potențiale ale tratamentului depășesc riscurile potențiale. Dacă aveți cancer de ficat, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru semne și simptome de confuzie și/sau dezorientare asociate cu problemele cronice ale ficatului și va opri tratamentul cu Cyramza dacă veți manifesta aceste semne și simptome.
- aveți probleme grave de rinichi. Există informații limitate privind utilizarea Cyramza la pacienți cu afectare gravă a funcției rinichilor.

Adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care vi se aplică oricare dintre următoarele (sau dacă nu sunteți sigur în această privință) **în timpul tratamentului cu Cyramza sau în orice moment ulterior:**

- **Înfundarea arterelor cu un cheag de sânge** („evenimente tromboembolice arteriale”): Cyramza poate provoca formarea de cheaguri de sânge în interiorul arterelor. Cheagurile de sânge apărute în artere pot provoca afecțiuni grave, cum este infarctul miocardic sau un accident vascular cerebral. Simptomele infarctului miocardic pot include durere în piept sau senzație de greutate la nivelul pieptului. Simptomele de accident vascular cerebral pot include amorțeală sau slăbiciune apărută brusc la nivelul brațului, piciorului sau feței, senzație de confuzie, dificultăți de vorbire sau dificultatea de a-i înțelege pe ceilalți, dificultatea apărută brusc de a merge sau pierderea echilibrului sau a coordonării sau amețală apărută brusc. Administrarea Cyramza trebuie oprită permanent în cazul în care vi se formează un cheag de sânge în artere.
- **Apariția unor găuri în peretele intestinal** („perforație gastro-intestinală”): Cyramza poate crește riscul de dezvoltare a unor perforații în peretele intestinului. Simptomele includ durere abdominală intensă, stare de rău (vărsături), febră sau frisoane. Administrarea Cyramza trebuie oprită permanent în cazul în care vă apare o astfel de perforație în peretele intestinului.
- **Sângerări grave:** Cyramza poate crește riscul de sângerări grave. Simptomele pot include: epuizare, slăbiciune, amețeli sau modificarea culorii scaunelor eliminate. Administrarea Cyramza trebuie oprită permanent în cazul în care apare o sângerare gravă.
- **Reacții asociate administrării în perfuzie:** Reacțiile asociate administrării în perfuzie pot apărea în timpul tratamentului deoarece Cyramza este administrat sub forma unei perfuzii intravenoase (vezi pct. 3). Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va verifica dacă au apărut reacții adverse în timpul perfuziei. Simptomele pot include: tensiune musculară crescută, durere de spate, durere și/sau senzație de presiune în piept, frisoane, înroșirea feței, respirație dificilă, respirație șuierătoare și senzația de furnicături sau de amorțeală în mâini sau picioare. În cazurile grave, simptomele pot include probleme respiratorii cauzate de îngustarea căilor respiratorii, bătăi mai rapide ale inimii și senzație de leșin. Administrarea Cyramza trebuie oprită permanent în cazul în care apare o reacție gravă asociată administrării în perfuzie.
- **O afecțiune cerebrală rară, dar gravă**, denumită sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă sau SEPR: Cyramza poate crește riscul de apariție a acestei afecțiuni cerebrale. Simptomele pot include crize (convulsii), dureri de cap, stare de rău (greață), vărsături, orbire sau alterarea stării de conștiință, cu sau fără creșterea tensiunii arteriale. Administrarea Cyramza va fi oprită în cazul apariției acestei afectări cerebrale.
- **Insuficiență cardiacă:** Cyramza, administrat în asociere cu chimioterapie sau erlotinib, poate crește riscul de insuficiență cardiacă. Simptomele pot include slăbiciune și oboseală, umflare și acumulare de lichid în plămâni, ceea ce poate provoca dificultăți de respirație. Simptomele dumneavoastră vor fi evaluate și poate fi luată în considerare suspendarea tratamentului dumneavoastră cu Cyramza.
- **Formarea unor comunicări tubulare sau canale neobișnuite în corp** („fistule”): Cyramza poate crește riscul de formare a unor comunicări tubulare sau canale anormale în corp între organele interne și piele sau alte țesuturi. Administrarea Cyramza trebuie oprită permanent în cazul în care apare o fistulă.
- **Test neobișnuit de urină** ("proteinuria"): Cyramza poate crește riscul de dezvoltare sau de agravare a valorilor neobișnuite de proteine din urină. Poate fi necesar ca tratamentul cu Cyramza să fie oprit temporar până când valoarea proteinelor din urină scade și apoi tratamentul se va relua cu o doză mai mică, sau se va întrerupe permanent dacă valoarea proteinelor din urină nu se reduce suficient.

- **Inflamație la nivelul gurii** (“stomatită”): Cyramza, administrată în asociere cu chimioterapia poate crește riscul de apariție a unei inflamații la nivelul gurii. Simptomele pot include senzație de arsură la nivelul gurii, ulcerări, vezicule sau umflare. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un tratament care să ajute la ameliorarea simptomelor.
- **Febră sau infecție**: Se poate ca temperatura dumneavoastră corporală să crească până la 38°C sau mai mult pe durata tratamentului (deoarece ați putea avea un număr mai mic de celule albe, ceea ce este foarte des întâlnit). Simptomele pot include transpirații sau alte semne de infecție, cum sunt dureri de cap, dureri la nivelul membrelor sau scăderea poftei de mâncare. Infecția (sepsis-ul) poate fi severă și poate conduce la deces.
- **Pacienți vârstnici cu cancer pulmonar**: Medicul dumneavoastră va evalua îndeaproape cel mai potrivit tratament pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Cyramza nu trebuie administrat la pacienți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu există informații cu privire la acțiunea sa la acest grup de vârstă.

Cyramza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante.

Sarcina și alăptarea și fertilitatea

Înainte de începerea tratamentului trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Trebuie să evitați să rămâneți gravidă pe durata administrării acestui medicament și timp cel puțin 3 luni după ultima doză de Cyramza administrată. Discutați cu medicul dumneavoastră care este cea mai bună metodă de contracepție în cazul dumneavoastră.

Deoarece Cyramza împiedică formarea de vase noi de sânge, poate scădea posibilitatea să rămâneți gravidă sau să păstrați o sarcină. De asemenea, poate avea efecte nocive asupra copilului nenăscut. Nu trebuie să utilizați acest medicament în timpul sarcinii. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Cyramza, medicul dumneavoastră vă va spune dacă beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră este mai mare decât orice posibil risc pentru dumneavoastră sau pentru copilul nenăscut.

Nu se știe dacă acest medicament trece în laptele matern și poate afecta un sugar. Astfel, nu trebuie să alăptați pe durata tratamentului cu Cyramza și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de Cyramza administrată.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cyramza nu are influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă aveți orice simptome care vă afectează capacitatea de a vă concentra și de a reacționa, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje decât după dispariția efectului.

Cyramza conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare flacon a 10 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține aproximativ 85 mg de sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon a 50 ml. Această cantitate este echivalentă cu aproximativ 4 % din doza maximă zilnică recomandată pentru un adult.

Cyramza conține polisorb

Acest medicament conține aproximativ 1 mg de polisorb 80 în fiecare flacon a 10 ml și aproximativ 5 mg de polisorb 80 mg în fiecare flacon a 50 ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice alergii cunoscute.

3. Cum vi se va administra Cyramza

Acest tratament împotriva cancerului vă va fi administrat de către un medic sau de o asistentă medicală.

Doze și frecvența administrării

Doza corectă de Cyramza necesară pentru tratamentul bolii va fi calculată de medicul dumneavoastră sau de către farmacistul spitalului în funcție de greutatea dumneavoastră corporală.

Doza recomandată de Cyramza pentru tratamentul neoplasmului gastric, pentru tratamentul cancerului avansat de colon sau rect și pentru tratamentul cancerului de ficat este de 8 mg pe kilogram administrată la interval de 2 săptămâni.

Doza recomandată de Cyramza în tratamentul cancerului pulmonar este de 10 mg per kilogram corp administrate la interval de 2 săptămâni când se administrează în combinație cu erlotinib sau o dată la 3 săptămâni când este administrat în combinație cu docetaxel.

Numărul de perfuzii care vi se vor administra depinde de modul în care răspundeți la tratament. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre acest lucru.

Premedicație

Înainte de a vi se administra Cyramza, este posibil să vi se administreze alt medicament pentru diminuarea riscului de apariție a reacțiilor asociate administrării în perfuzie. Dacă în timpul administrării Cyramza apare o reacție asociată administrării în perfuzie, înaintea tuturor perfuziilor ulterioare vi se va administra premedicație.

Ajustarea dozelor

În timpul fiecărei perfuzii, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va verifica dacă apar reacții adverse.

Dacă în timpul administrării tratamentului apare o reacție asociată administrării în perfuzie, intervalul de timp necesar pentru administrarea perfuziei va fi prelungit pentru perfuzia respectivă și pentru toate perfuziile care urmează să fie administrate.

Valoarea proteinelor din urină va fi măsurată regulat pe durata tratamentului. În funcție de rezultatele acestui test, este posibil să se întrerupă temporar administrarea Cyramza. După ce valoarea proteinelor din urină scade până la un anumit nivel, este posibil să se reia administrarea tratamentului în doză mai mică.

Calea și modul de administrare

Cyramza este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (denumit și „concentrat steril”). Un farmacist în spital, o asistentă medicală sau un medic va dilua conținutul flaconului cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) înainte de utilizare. Acest medicament este administrat sub forma unei perfuzii pe durata unui interval de aproximativ 60 de minute.

Tratamentul cu Cyramza va fi întrerupt temporar în cazul în care:

- aveți valori mari ale tensiunii arteriale, până în momentul în care sunt aduse sub control cu ajutorul medicamentelor pentru tratamentul valorilor excesiv crescute ale tensiunii arteriale
- aveți probleme de vindecare a rănilor, până la vindecarea rănilor,
- înainte de o intervenție chirurgicală programată, cu patru săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală.

Tratamentul cu Cyramza va fi întrerupt permanent în cazul în care:

- vă apare un cheag de sânge în artere
- vă apare o perforație în peretele intestinului
- aveți sângerări grave
- aveți o reacție gravă asociată administrării în perfuzie

- aveți valori mari ale tensiunii arteriale care nu pot fi controlate cu ajutorul medicamentelor
- eliminați prin urină o cantitate de proteine care depășește un anumit nivel sau dacă aveți o boală gravă de rinichi (sindrom nefrotic)
- vi se formează comunicări tubulare sau canale neobișnuite în corp între organele interne și piele sau alte țesuturi (fistule).
- manifestați confuzie și/sau dezorientare asociate cu probleme cronice ale ficatului
- veți avea o scădere a funcției ficatului (în contextul unei insuficiențe a ficatului)

Când vi se administrează Cyramza în asociere cu paclitaxel sau docetaxel

Paclitaxel și docetaxel se administrează de asemenea sub forma unei perfuzii intravenoase pe durata a aproximativ 60 de minute. Dacă vi se administrează Cyramza în asociere fie cu paclitaxel, fie cu docetaxel în aceeași zi, Cyramza va fi administrat primul.

Doza necesară de paclitaxel sau docetaxel depinde de aria suprafeței corporale. Medicul dumneavoastră sau farmacistul din spital vă va calcula aria suprafeței corporale prin măsurarea înălțimii și greutateii și va calcula care este doza adecvată în cazul dumneavoastră.

Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg pe metru pătrat (m^2) de suprafață corporală administrată săptămânal timp de 3 săptămâni urmate de 1 săptămână în care nu se administrează tratament.

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg pentru fiecare metru pătrat (m^2) din suprafața corpului dumneavoastră la interval de 3 săptămâni. Dacă sunteți de origine est-asiatică, se poate să primiți o doză inițială redusă de docetaxel de 60 mg per fiecare m^2 din suprafața corpului dumneavoastră la interval de 3 săptămâni.

Înainte de a vi se administra perfuzia cu paclitaxel, vi se vor efectua teste de sânge pentru a verifica dacă numărul de celule de sânge este suficient de mare și că ficatul dumneavoastră funcționează corespunzător.

Citiți prospectul referitor la paclitaxel sau docetaxel pentru informații suplimentare.

Când vi se administrează Cyramza în asociere cu FOLFIRI

Chimioterapia FOLFIRI se administrează intravenos sub formă de perfuzie, după terminarea perfuziei cu Cyramza. Citiți prospectul celorlalte medicamente care fac parte din schema dumneavoastră de tratament, pentru a vă asigura că vă pot fi administrate. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă există motive pentru care nu ați putea să folosiți aceste medicamente.

Când vi se administrează Cyramza în asociere cu erlotinib

Vă rugăm să citiți prospectul pentru erlotinib pentru informații referitoare la erlotinib și pentru a vă asigura că vă poate fi administrat. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă există motive pentru care nu ați putea să folosiți erlotinib.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți **imediat** medicului dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave care au fost observate în timpul tratamentului cu Cyramza (vezi și **Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Cyramza**):

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- **perforații în peretele intestinal:** aceasta este o gaură care se dezvoltă în stomac, intestinul subțire sau intestinul gros. Simptomele includ durere abdominală intensă, stare de rău (vărsături), febră sau frisoane.

- **sângerări grave la nivelul intestinului:** simptomele pot include epuizare, slăbiciune, amețeli sau modificarea culorii scaunelor eliminate.
- **cheaguri de sânge în artere:** formarea de cheaguri de sânge în artere poate duce la producerea unui infarct miocardic sau a unui accident vascular cerebral. Simptomele infarctului miocardic pot include durere în piept sau senzație de greutate la nivelul pieptului. Simptomele de accident vascular cerebral pot include amorțeală sau slăbiciune apărută brusc la nivelul brațului, piciorului sau feței, senzație de confuzie, dificultăți de vorbire sau dificultatea de a-i înțelege pe ceilalți, dificultatea apărută brusc de a merge sau pierderea echilibrului sau a coordonării sau amețeală apărută brusc.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- **O afecțiune cerebrală** denumită sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă: simptomele pot include: crize (convulsii), dureri de cap, stare de rău (greață), vărsături, orbire sau stare de conștiență alterată, cu sau fără hipertensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse diferite de cele anterioare:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- senzație de oboseală sau de slăbiciune
- scăderea numărului de celule albe din sânge (poate crește riscul de apariție a infecțiilor)
- infecții
- diaree
- căderea părului
- sângerări nazale
- inflamație la nivelul gurii
- creșterea valorilor tensiunii arteriale
- scăderea celulelor roșii din sânge, care poate face pielea palidă
- umflarea mâinilor, picioarelor și labei piciorului din cauza reținerii de lichide în organism
- număr scăzut de trombocite (celule din sânge care ajută la coagularea sângelui)
- durere abdominală
- prezența proteinelor în urină (rezultate neobișnuite ale testului urinei)
- dureri de cap
- inflamație a membranelor mucoase, cum sunt cele ale tractului digestiv și respirator

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- febră însoțită de valori scăzute ale globulelor albe din sânge
- valori scăzute în sânge ale proteinei numite albumină
- reacții legate de perfuzie
- erupție trecătoare pe piele
- înroșirea, umflarea, amorțeli/furnicături, sau durere și/sau descuamarea pielii de pe mâini și/sau picioare (denumit sindromul mână-picior)
- răgușeală
- sângerări la nivel pulmonar
- niveluri scăzute ale sodiului seric (hiponatremie) care poate provoca oboseală sau spasme musculare
- sângerări gingivale
- confuzie și/sau dezorientare la pacienții cu probleme cronice hepatice
- blocaj intestinal; simptomele pot include constipație sau durere abdominală
- activitate scăzută a glandei tiroide care poate conduce la stări de oboseală sau creștere în greutate (hipotiroidism)
- creștere anormală a vaselor de sânge
- infecții severe (sepsis)
- valori mici de potasiu în sânge (hipopotasemie) care pot provoca slăbiciune musculară, contracții sau anomalii ale ritmului inimii

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- o afecțiune a inimii când mușchiul inimii nu pompează sângele așa cum ar trebui, provocând dificultăți de respirație și umflarea picioarelor și tălpilor

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- coagulare anormală a sângelui în vasele mici de sânge

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră).

Cyramza poate provoca modificări ale testelor de laborator. Dintre reacțiile adverse enumerate anterior, acestea sunt: număr scăzut de celule albe din sânge; număr redus de trombocite din sânge; valori mici ale albuminei, potasiu sau sodiu în sânge; prezența de proteine în urină.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cyramza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela sau agita soluția perfuzabilă. A nu se administra soluția dacă se observă particule sau modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cyramza

- Substanța activă este ramucirumab. Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține ramucirumab 10 mg.
- Fiecare flacon a 10 ml conține ramucirumab 100 mg.
- Fiecare flacon a 50 ml conține ramucirumab 500 mg.
- Celelalte componente sunt histidină, histidină monoclorhidrat, clorură de sodiu, glicină (E 640), polisorbit 80 (E 433) și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 “Cyramza conține sodiu” și “Cyramza conține polisorbit”).

Cum arată Cyramza și conținutul ambalajului

Concentratul pentru soluție perfuzabilă (sau concentrat steril) este o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la gălbuie ambalată într-un flacon de sticlă cu dop de cauciuc.

Cyramza este ambalat în cutii cu:

- 1 flacon a 10 ml
- 2 flacoane a 10 ml
- 1 flacon a 50 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Olanda

Fabricantul

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
Spania

Lilly France Fegersheim
2 Rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Espana

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353-(0) 1 661 4377

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente : <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Nu agitați flaconul.

Pregătiți soluția perfuzabilă folosind tehnica aseptică pentru a asigura că soluția pregătită este sterilă.

Fiecare flacon este destinat pentru utilizare unică. Inspectați conținutul flaconului pentru a se depista prezența particulelor sau a modificărilor de culoare (concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie să fie limpede până la ușor opalescent și incolor până la gălbui fără să fie vizibile particule) înainte de diluare. Dacă se constată prezența particulelor sau a modificărilor de culoare, aruncați flaconul.

Calculați doza și volumul de ramucirumab necesare pentru pregătirea soluției perfuzabile. Flacoanele conțin fie 100 mg fie 500 mg soluție de ramucirumab 10 mg/ml. Utilizați ca solvent numai soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile.

În cazul în care se utilizează recipiente preumplute pentru perfuzie intravenoasă

Pe baza volumului calculat de ramucirumab, extrageți volumul corespunzător de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile din recipientul preumplut de 250 ml. Transferați în condiții de asepsie volumul calculat de ramucirumab în recipientul pentru perfuzie intravenoasă. Volumul total final din recipient trebuie să fie de 250 ml. Recipientul trebuie răsturnat cu blândețe pentru a asigura omogenizarea corespunzătoare. **NU CONGELAȚI SAU NU AGITAȚI** soluția perfuzabilă. **NU** diluați cu alte soluții sau nu administrați în aceeași perfuzie cu alți electroliți sau medicamente.

În cazul în care se utilizează recipiente goale pentru perfuzie intravenoasă

Transferați în condiții de asepsie volumul calculat de ramucirumab într-un recipient gol pentru perfuzie intravenoasă. Adăugați o cantitate suficientă de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile în recipient pentru a constitui volumul total de 250 ml. Recipientul trebuie răsturnat cu blândețe pentru a asigura omogenizarea corespunzătoare. **NU CONGELAȚI SAU NU AGITAȚI** soluția perfuzabilă. **NU** diluați cu alte soluții sau nu administrați în aceeași perfuzie cu alți electroliți sau medicamente.

Soluția perfuzabilă: După diluare și pregătire, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi între 2 °C și 8 °C.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a se depista prezența particulelor înainte de administrare. Dacă se identifică astfel de particule, se aruncă soluția perfuzabilă.

Aruncați cantitatea de ramucirumab neutilizată și rămasă în flacon, deoarece produsul nu conține conservanți antimicrobieni.

Se administrează prin pompă de perfuzie. Se va utiliza pentru perfuzie o linie separată de perfuzie cu un filtru de 0,22 microni cu afinitate scăzută pentru proteine, iar linia trebuie spălată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile după încheierea perfuziei.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.