

Denumirea comercială a medicamentului Cyramza 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă **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. Fiecare flacon a 50 ml conține sodiu aproximativ 85 mg. **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. **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. 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. 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 care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR). 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. **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. 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. Cancer pulmonar fără celule mici (CPFCM) Doza recomandată de ramucirumab este de 10 mg/kg în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile, anterior perfuziei cu docetaxel. 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. **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. **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. **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. **Proteinuria** Pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării apariției sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu ramucirumab. **Intervenție chirurgicală electivă sau plăgi trenante** Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală electivă. **Întreruperea permanentă a tratamentului** Tratamentul cu ramucirumab trebuie oprit permanent în cazul în care survin: Evenimente tromboembolice arteriale severe. Perforații gastro-intestinale. Sângerări severe: sângerare de Grad 3 sau 4 conform NCI CTCAE. Fistule spontane. Encefalopatie hepatică sau sindrom hepatorenal. **Ajustarea dozei de paclitaxel** Reducerea dozei de paclitaxel poate fi aplicată în funcție de gradul individual de toxicitate. **Ajustarea dozei de FOLFIRI** Reducerea dozelor pentru componentele individuale din FOLFIRI poate fi aplicată în funcție de specificitatea toxicității. **Ajustarea dozei de docetaxel** Reducerea dozei de docetaxel poate fi aplicată în funcție de gradul de toxicitate resimțit de pacient. **Populația pediatrică** 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. **Contraindicații** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. La pacienții cu CPFCM, ramucirumab este contraindicat dacă apar cavități la nivelul tumorii sau tumora a atins vase majore de sânge. **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. **Perforații gastro-intestinale** Ramucirumab este un medicament antiangiogenic și poate crește riscul de apariție a perforațiilor gastro-intestinale.

Tratamentul cu ramucirumab trebuie oprit permanent la pacienții la care survin perforații gastro-intestinale. 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. 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. Reacții asociate administrării în perfuzie Pacienții trebuie supravegheați în timpul administrării perfuziei în vederea depistării semnelor sugestive pentru hipersensibilitate. Ramucirumab trebuie oprit imediat și permanent la pacienții la care survine o reacție asociată administrării în perfuzie de Grad 3 sau 4. Hipertensiune arterială 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. Anevrisme și disecții arteriale Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Vindecare deficitară a plăgilor Tratamentul cu ramucirumab trebuie oprit cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală programată. 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. 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. Proteinurie Terapia cu ramucirumab trebuie întrerupt definitiv în cazul în care valoarea proteinuriei este > 3 g / 24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic. 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. Pacienți vârstnici cu CPFCM Comorbiditățile asociate cu vârsta înaintată, statusul de performanță și tolerabilitatea la chimioterapie trebuie evaluate complet înaintea inițierii tratamentului la pacienții vârstnici. Dietă cu restricție de sodiu Fiecare flacon a 10 ml conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Fiecare flacon a 50 ml conține aproximativ 85 mg de sodiu. Această cantitate este echivalentă cu aproximativ 4 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune** Nu s-au observat interacțiuni medicamentoase între ramucirumab și paclitaxel. **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 eficiente în timpul și până la 3 luni după ultima doză de tratament cu ramucirumab. Sarcina Cyramza trebuie utilizat numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial în timpul sarcinii. Cyramza nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Alăptarea 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. **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. **Reacții adverse** Cele mai grave reacții adverse asociate tratamentului cu ramucirumab (în monoterapie sau în terapie combinată cu chimioterapie citotoxică) au fost: Perforație gastro-intestinală Hemoragie gastro-intestinală severă Evenimente tromboembolice arteriale. Cele mai frecvente reacții adverse observate la pacienții tratați cu ramucirumab sunt: neutropenia, fatigabilitatea/astenia, leucopenia, epistaxisul, diareea și stomatita. **Foarte frecvente** Trombocitopenie Cefalee Hipertensiune arterială Durere abdominală Diaree Proteinurie Edem periferic **Frecvente** Neutropeni Hipotasemie Hiponatremie Hipoalbuminemie Encefalopatie hepatică Evenimente tromboembolice arteriale Epistaxis Obstrucție intestinală Erupecie cutanată tranzitorie Reacții legate de perfuzie Mai puțin frecvente Perforație gastro-intestinală Raportarea reacțiilor adverse suspectate Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **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. **Lista excipienților** Histidină Histidină monoclorhidrat Clorură de sodiu Glicină (E640) Polisorbat 80 (E433) Apă pentru preparate injectabile **Incompatibilități** Cyramza nu trebuie administrat sau amestecat cu soluții de dextroză. **Perioada de valabilitate** Flacon sigilat 3 ani. După diluare Preparată conform instrucțiunilor, soluțiile perfuzabile de Cyramza nu conțin conservanți cu rol antimicrobian. Stabilitatea chimică și fizică după diluare a Cyramza 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. **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. **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; 2 flacoane a 10 ml; 1 flacon a 50 ml. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate. **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. 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. **Deținătorul APP** Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Olanda **Numărul (ele) de APP** EU/1/14/957/001-003 **Data primei autorizări** Data primei autorizări: 19 decembrie 2014 Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 septembrie 2019 **Data revizurii textului** Ianuarie 2020. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.