

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cyramza 10 mg/mL concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di ramucirumab.

Ogni flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di ramucirumab.

Ogni flaconcino da 50 mL contiene 500 mg di ramucirumab.

Ramucirumab è un anticorpo monoclonale umano IgG₁ prodotto con la tecnica del DNA ricombinante nelle cellule murine (NS0).

Eccipiente con effetto noto

Ogni flaconcino da 10 mL contiene circa 17 mg di sodio.

Ogni flaconcino da 50 mL contiene circa 85 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato ha un aspetto da limpido a leggermente opalescente e la soluzione da incolore a leggermente gialla, a pH 6.0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma gastrico

Cyramza in associazione a paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea in progressione di malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine (vedere paragrafo 5.1).

Cyramza in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea in progressione di malattia dopo precedente chemioterapia con platino o fluoropirimidine, per i quali il trattamento in associazione a paclitaxel non è appropriato (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma del colon-retto

Cyramza in associazione a FOLFIRI (irinotecan, acido folinico e 5-fluorouracile) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto metastatico (mCRC) in progressione di malattia durante o dopo precedente terapia con bevacizumab, oxaliplatino e fluoropirimidina.

Carcinoma del Polmone Non a Piccole Cellule

Cyramza in combinazione con erlotinib è indicato nel trattamento di prima linea dei pazienti adulti con carcinoma del polmone non a piccole cellule metastatico con mutazioni attivanti il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) (si faccia riferimento alla sezione 5.1).

Cyramza in associazione a docetaxel è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma del polmone non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico in progressione di malattia dopo precedente chemioterapia con platino.

Carcinoma epatocellulare

Cyramza in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare avanzato o non resecabile che abbiano una concentrazione di alfa-fetoproteina nel sangue (AFP) ≥ 400 ng/ml e che siano stati precedentemente trattati con Sorafenib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con ramucirumab deve essere iniziata e condotta con la supervisione di medici esperti in oncologia.

Posologia

Carcinoma gastrico e adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea

Cyramza in associazione con paclitaxel

La dose raccomandata di ramucirumab è 8 mg/kg da somministrare nei giorni 1 e 15 di un ciclo di 28 giorni, prima dell'infusione di paclitaxel. La dose raccomandata di paclitaxel è 80 mg/m² somministrati mediante infusione endovenosa in circa 60 minuti nei giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 28 giorni. Prima di ogni infusione di paclitaxel, i pazienti devono avere effettuato un esame emocromocitometrico con formula ed un esame ematochimico per valutare la funzionalità epatica. I criteri che devono essere soddisfatti prima di ogni infusione di paclitaxel sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1: criteri che devono essere soddisfatti prima di ogni somministrazione di paclitaxel

	Criteri
Neutrofili	Giorno 1: ≥ 1.5 per $10^9/L$ Giorni 8 e 15: ≥ 1.0 per $10^9/L$
Piastrine	Giorno 1: ≥ 100 per $10^9/L$ Giorni 8 e 15: ≥ 75 per $10^9/L$
Bilirubina	≤ 1.5 per il limite superiore di normalità (<i>Upper Limit of Normal - ULN</i>)
Aspartato aminotransferasi (AST)/Alanina aminotransferasi (ALT)	Assenza di metastasi epatiche: ALT/AST ≤ 3 per ULN Metastasi epatiche: ALT/AST ≤ 5 per ULN

Cyramza in monoterapia

La dose raccomandata di ramucirumab in monoterapia è 8 mg/kg ogni 2 settimane.

Carcinoma del colon-retto

La dose raccomandata di ramucirumab è 8 mg/kg ogni 2 settimane somministrati mediante infusione endovenosa, prima della somministrazione di FOLFIRI. Prima della chemioterapia, i pazienti devono avere effettuato un esame emocromocitometrico completo. I criteri che devono essere soddisfatti prima di somministrare FOLFIRI sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2: criteri che devono essere soddisfatti prima della somministrazione di FOLFIRI

	Criteri
Neutrofili	$\geq 1.5 \times 10^9/L$
Piastrine	$\geq 100 \times 10^9/L$
Chemioterapia correlata alla tossicità gastrointestinale	\leq Grado 1 [Criteri di terminologia comune per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI CTCAE)]

Carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC)

Cyramza in combinazione con erlotinib per il trattamento del NSCLC con mutazioni attivanti l'EGFR.
La dose raccomandata di ramucirumab in combinazione con erlotinib è 10 mg/kg ogni due settimane.

Lo stato di mutazione dell'EGFR deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con ramucirumab ed erlotinib usando un test convalidato. Per la posologia ed il modo di somministrazione di erlotinib si faccia riferimento alle informazioni di prescrizione.

Cyramza in combinazione con docetaxel per il trattamento del NSCLC dopo chemioterapia a base di platino
La dose raccomandata di ramucirumab è 10 mg/kg da somministrare il giorno 1 di un ciclo di 21 giorni, prima dell'infusione di docetaxel. La dose raccomandata di docetaxel è 75 mg/m² somministrata mediante infusione endovenosa in circa 60 minuti il giorno 1 di un ciclo di 21 giorni. Per i pazienti dell'Est asiatico, deve essere considerata una dose iniziale ridotta di docetaxel di 60 mg/m² somministrata il giorno 1 di un ciclo di 21 giorni. Vedere le informazioni sulla prescrizione di docetaxel per specifici consigli sulla dose.

Carcinoma epatocellulare (HCC)

La dose raccomandata di ramucirumab in monoterapia è 8 mg/kg ogni 2 settimane.

Test dell'alfa-fetoproteina nell'epatocarcinoma (HCC)

I pazienti con HCC devono essere selezionati sulla base della concentrazione sierica di AFP ≥ 400 ng/ml rilevata con un test per l'AFP validato prima del trattamento con ramucirumab (si veda sezione 5.1).

Durata del trattamento

Si raccomanda di continuare il trattamento fino alla progressione della malattia o finché non si manifesta una tossicità inaccettabile.

Premedicazione

Si raccomanda una premedicazione con un antistaminico anti-H1 (per esempio difenidramina) prima dell'infusione di ramucirumab. Se un paziente presenta una reazione correlata all'infusione (*infusion-related reaction* – IRR) di Grado 1 o 2, la premedicazione deve essere effettuata in tutte le infusioni successive. Se un paziente presenta una IRR di Grado 1 o 2 somministrare desametasone (o un medicinale equivalente); in seguito, per le successive infusioni, effettuare la premedicazione con i seguenti medicinali o altri equivalenti: un antistaminico anti-H1 per via endovenosa (per esempio difenidramina cloridrato), paracetamolo e desametasone.

Vedere le informazioni sulla prescrizione di paclitaxel, dei componenti di FOLFIRI o di docetaxel, a seconda dei casi, per i requisiti della premedicazione ed ulteriori informazioni.

Modifiche della posologia di ramucirumab

Reazioni correlate all'infusione

La velocità di infusione di ramucirumab deve essere ridotta del 50% per tutta la sua durata e per tutte le infusioni successive se il paziente ha presentato una IRR di Grado 1 o 2. La somministrazione di ramucirumab deve essere immediatamente e definitivamente sospesa in caso di IRR di Grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.4).

Ipertensione

La pressione arteriosa dei pazienti deve essere monitorata prima di ogni somministrazione di ramucirumab e trattata come indicato clinicamente. La terapia con ramucirumab deve essere temporaneamente sospesa in caso di ipertensione grave, fino a quando sia controllata con terapia medica. In presenza di ipertensione clinicamente significativa che non può essere controllata in modo sicuro con la terapia antipertensiva, la terapia con ramucirumab deve essere sospesa definitivamente (vedere paragrafo 4.4).

Proteinuria

Durante la terapia con ramucirumab i pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo o il peggioramento della proteinuria. Se usando una striscia reattiva urinaria le proteine nelle urine risultano $\geq 2+$, deve essere eseguita una raccolta delle urine nell'arco delle 24 ore. La terapia con ramucirumab deve essere temporaneamente sospesa se la proteinuria è ≥ 2 g/24 ore. Una volta che la proteinuria torna a valori < 2 g/24 ore, il trattamento deve essere ripreso con una dose ridotta (vedere Tabella 3). Si raccomanda una seconda riduzione della dose (vedere Tabella 3) se si ripresenta una proteinuria ≥ 2 g/24 ore.

La terapia con ramucirumab deve essere definitivamente sospesa se la proteinuria è > 3 g/24 ore o in caso di sindrome nefrosica.

Tabella 3: riduzioni della dose di ramucirumab in base alla proteinuria

Dose iniziale di ramucirumab:	Prima riduzione della dose a:	Seconda riduzione della dose a:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Chirurgia elettiva o compromissione della guarigione delle ferite

La terapia con ramucirumab deve essere temporaneamente sospesa per almeno 4 settimane prima di una chirurgia elettiva. Se ci sono complicazioni nella guarigione delle ferite, la terapia con ramucirumab deve essere temporaneamente sospesa fino a quando la ferita è completamente guarita (vedere paragrafo 4.4).

Sospensione permanente

La terapia con ramucirumab deve essere definitivamente sospesa in caso di:

Gravi eventi tromboembolici arteriosi (vedere paragrafo 4.4).

Perforazioni gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).

Gravi sanguinamenti: sanguinamenti di grado 3 o 4 secondo il NCI CTCAE (vedere paragrafo 4.4).

Sviluppo spontaneo di fistole (vedere paragrafo 4.4).

Encefalopatia epatica o sindrome epatorenale (si veda sezione 4.4).

Modifiche della dose di paclitaxel

Riduzioni della dose di paclitaxel possono essere attuate in base al grado di tossicità mostrato dal paziente. In presenza di una tossicità ematologica di Grado 4 secondo il NCI CTCAE o di tossicità non-ematologica correlata a paclitaxel di Grado 3, si raccomanda di ridurre la dose di paclitaxel entro i 10 mg/m² per tutti i cicli successivi. Se queste tossicità persistono o si ripresentano si raccomanda una ulteriore riduzione di 10 mg/m².

Modifiche della dose di FOLFIRI

Per tossicità specifiche possono essere attuate riduzioni della dose per i singoli componenti di FOLFIRI. Modifiche della dose di ogni componente di FOLFIRI devono essere effettuate in maniera indipendente, come indicato nella Tabella 4. La Tabella 5 fornisce i dettagli di riduzioni o ritardi nella somministrazione della dose dei componenti di FOLFIRI per il ciclo successivo in base al grado massimo di specifiche reazioni avverse al farmaco.

Tabella 4: riduzioni della dose di FOLFIRI

componente ^a di FOLFIRI	Livello di dose			
	Dose iniziale	-1	-2	-3
Irinotecan	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU in bolo	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU in infusione	2.400 mg/m ² oltre le 46-48 ore	2.000 mg/m ² oltre le 46-48 ore	1.600 mg/m ² oltre le 46-48 ore	1.200 mg/m ² oltre le 46-48 ore

^a 5-FU = 5-fluorouracile.

Tabella 5: Modifica della dose dei componenti di FOLFIRI a causa della comparsa di specifiche reazioni avverse

Reazione Avverse	Grado NCI CTCAE	Modifica della dose al giorno 1 del ciclo a seguito della comparsa di reazione avversa al farmaco	
Diarrea	2	Se la diarrea è migliorata al Grado ≤ 1 , ridurre di 1 livello la dose di 5-FU. Per una diarrea ricorrente di Grado 2, ridurre di 1 livello la dose di 5-FU e di irinotecan.	
	3	Se la diarrea è migliorata al Grado ≤ 1 , ridurre di 1 livello la dose di 5-FU e di irinotecan.	
	4	Se la diarrea è migliorata al Grado ≤ 1 , ridurre di 2 livelli la dose di 5-FU e di irinotecan. Se la diarrea di Grado 4 non migliora al Grado ≤ 1 , sospendere il 5-FU e l'irinotecan per un massimo di 28* giorni fino alla risoluzione al Grado ≤ 1 .	
Neutropenia o Trombocitopenia		<u>I criteri ematologici riportati in Tabella 2 sono soddisfatti</u>	<u>I criteri ematologici riportati in Tabella 2 non sono soddisfatti</u>
	2	Nessuna modifica della dose.	Ridurre di 1 livello la dose di 5-FU e di irinotecan.
	3	Ridurre di 1 livello la dose di 5-FU e di irinotecan.	Rinviare il 5-FU e l'irinotecan per un massimo di 28* giorni fino alla risoluzione al Grado ≤ 1 , quindi ridurre di 1 livello la dose di 5-FU e di irinotecan.
	4	Ridurre di 2 livelli la dose di 5-FU e di irinotecan.	Rinviare il 5-FU e l'irinotecan per un massimo di 28* giorni fino alla risoluzione al Grado ≤ 1 , quindi ridurre di 2 livelli la dose di 5-FU e di irinotecan.
Stomatite/Mucosite	2	Se la stomatite/mucosite è migliorata al Grado ≤ 1 , ridurre di 1 livello la dose di 5-FU. Per una stomatite ricorrente di Grado 2, ridurre di 2 livelli la dose di 5-FU.	
	3	Se la stomatite/mucosite è migliorata al Grado ≤ 1 , ridurre di 1 livello la dose di 5-FU. Se la stomatite/mucosite di Grado 3 non migliora al Grado ≤ 1 , rinviare il 5-FU per un massimo di 28* giorni fino alla risoluzione al Grado ≤ 1 , quindi ridurre di 2 livelli la dose di 5-FU.	
	4	Sospendere il 5-FU per un massimo di 28* giorni fino alla risoluzione al	

		Grado ≤ 1 , quindi ridurre di 2 livelli la dose di 5-FU.	
Neutropenia febbrile		<u>I criteri ematologici riportati in Tabella 2 sono soddisfatti e la febbre è risolta</u>	<u>I criteri ematologici riportati in Tabella 2 non sono soddisfatti e la febbre è risolta</u>
		Ridurre di 2 livelli la dose di 5-FU e di irinotecan.	Rinviare il 5-FU e irinotecan per un massimo di 28* giorni fino alla risoluzione al Grado ≤ 1 , quindi ridurre di 2 livelli la dose di 5-FU e di irinotecan. Considerare l'uso di un fattore stimolante la colonia prima del ciclo successivo.

*Il calcolo dei 28 giorni inizia il giorno 1 del ciclo successivo alla reazione avversa al farmaco.

Modifiche della dose di docetaxel

Possono essere fatte riduzioni della dose di docetaxel in base al grado di tossicità mostrato dal paziente. Nei pazienti che durante il trattamento con docetaxel presentino neutropenia febbrile, una conta dei neutrofili < 500 cellule/mm³ per oltre 1 settimana, reazioni cutanee gravi o cumulative, od altre tossicità non ematologiche di Grado 3 o 4, il trattamento deve essere sospeso fino alla risoluzione della tossicità. Si raccomanda di ridurre la dose di docetaxel entro i 10 mg/m² per tutti i cicli successivi. Se queste tossicità persistono o si verificano di nuovo, si raccomanda una seconda riduzione di 15 mg/m². In questo caso, i pazienti dell'Est asiatico con una dose iniziale di 60 mg/m² devono interrompere il trattamento con docetaxel (vedere Posologia).

Particolari popolazioni

Anziani

Negli studi registrativi c'è una limitata evidenza che pazienti di 65 anni di età ed oltre sono a maggior rischio di eventi avversi rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni. Non sono raccomandate riduzioni della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali con Cyramza in pazienti con compromissione renale. I dati clinici suggeriscono che non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non sono raccomandate riduzioni della dose.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali con Cyramza in pazienti con compromissione epatica. I dati clinici suggeriscono che non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Non ci sono dati riguardanti la somministrazione di ramucirumab nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non sono raccomandate riduzioni della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cyramza nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore a 18 anni) non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, 5.1 e 5.2. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia, a causa dei dati limitati.

Non c'è un impiego rilevante di ramucirumab nella popolazione pediatrica nelle indicazioni del carcinoma gastrico avanzato o dell'adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea, dell'adenocarcinoma del colon-retto del carcinoma del polmone e del carcinoma epatocellulare.

Modo di somministrazione

Cyamza è per uso endovenoso. Dopo diluizione, Cyamza viene somministrato mediante infusione endovenosa in circa 60 minutes. Non deve essere somministrato mediante bolo endovenoso o infusione endovenosa rapida. Per raggiungere la durata di infusione necessaria di circa 60 minuti, non deve essere superata la velocità massima di infusione di 25 mg/minuto, mentre la durata di infusione deve essere aumentata. Durante l'infusione il paziente deve essere monitorato per la comparsa di segni di reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4) e deve essere assicurata la disponibilità di un'adeguata attrezzatura per la rianimazione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Per i pazienti con NSCLC, ramucirumab è controindicato quando il tumore presenti cavitazioni o coinvolga i grossi vasi sanguigni (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Eventi tromboembolici arteriosi

Gravi, talvolta fatali, eventi tromboembolici arteriosi (*Arterial Thromboembolic Events - ATE*) inclusi infarto del miocardio, arresto cardiaco, ictus cerebrale e ischemia cerebrale sono stati riportati negli studi clinici. Ramucirumab deve essere definitivamente sospeso nei pazienti che presentano un grave ATE (vedere paragrafo 4.2).

Perforazioni gastrointestinali

Ramucirumab svolge un'azione antiangiogenica e può aumentare il rischio di perforazioni gastrointestinali. Casi di perforazione gastrointestinale sono stati riportati in pazienti trattati con ramucirumab. Ramucirumab deve essere definitivamente sospeso nei pazienti che presentano perforazioni gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2).

Grave sanguinamento

Ramucirumab svolge un'azione antiangiogenica e può aumentare il rischio di grave sanguinamento. Ramucirumab deve essere definitivamente sospeso nei pazienti che presentano sanguinamento di Grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2). L'esame emocromocitometrico ed i parametri della coagulazione devono essere monitorati nei pazienti con condizioni che predispongono al sanguinamento, e in quelli trattati con anticoagulanti o in concomitanza con altri medicinali che aumentano il rischio di sanguinamento. Per i pazienti con HCC con evidenza di ipertensione portale o precedente storia di sanguinamento da varici esofagee, lo screening ed il trattamento di varici esofagee dovrebbero essere effettuati secondo lo standard di cura prima di iniziare il trattamento con ramucirumab.

Grave emorragia gastrointestinale, inclusi casi ad esito fatale sono stati riportati in pazienti con carcinoma gastrico trattato con ramucirumab in associazione a paclitaxel, e in pazienti con mCRC trattati con ramucirumab in associazione a FOLFIRI.

Emorragia polmonare in pazienti con NSCLC

I pazienti con istologia squamosa sono a maggior rischio di sviluppare un grave sanguinamento polmonare; tuttavia, nessuna emorragia polmonare superiore al Grado 5 è stata osservata nei pazienti con istologia squamosa trattati con ramucirumab nello studio REVEL. I pazienti con NSCLC con recente sanguinamento polmonare (> 2,5 mL o con sangue rosso vivo) così come i pazienti con evidenza di tumore con presenza di

cavitazione già in fase iniziale, indipendentemente dal tipo istologico, o quelli con qualsiasi evidenza di tumore infiltrante o coinvolgente i vasi sanguigni di maggiore calibro sono stati esclusi dagli studi clinici (vedere paragrafo 4.3). I pazienti con NSCLC che ricevono un qualsiasi tipo di terapia anticoagulante sono stati esclusi dallo studio clinico REVEL nel NSCLC e i pazienti che ricevono una terapia cronica con medicinali anti-infiammatori non steroidei o anti-piastrinici sono stati esclusi dagli studi clinici nel NSCLC, REVEL e RELAY. È stato consentito l'uso dell'aspirina fino a dosi di 325 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1).

Reazioni correlate all'infusione

Reazioni correlate all'infusione sono state riportate negli studi clinici con ramucirumab. La maggior parte degli eventi si è verificata durante o dopo una prima o una seconda infusione di ramucirumab. I pazienti devono essere monitorati durante l'infusione per i segni di ipersensibilità. I sintomi hanno incluso rigidità/tremori, mal di schiena/spasmi, dolore toracico e/o costrizione toracica, brividi, vampate, dispnea, respiro sibilante, ipossia e parestesia. Nei casi più gravi i sintomi hanno incluso broncospasmo, tachicardia sopraventricolare e ipotensione. Ramucirumab deve essere immediatamente e definitivamente sospeso nei pazienti che presentano una IRR di Grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione

Una maggiore incidenza di ipertensione grave è stata riportata nei pazienti trattati con ramucirumab rispetto al placebo. Nella maggior parte dei casi l'ipertensione è stata gestita con un trattamento antipertensivo standard. I pazienti con ipertensione non controllata sono stati esclusi dagli studi clinici: il trattamento con ramucirumab in questi pazienti non deve essere iniziato finché la loro ipertensione preesistente non è controllata. Nei pazienti trattati con ramucirumab la pressione sanguigna deve essere monitorata. Ramucirumab deve essere temporaneamente sospeso in presenza di ipertensione grave fino a quando risulterà controllata con terapia farmacologica. Ramucirumab deve essere definitivamente sospeso quando l'ipertensione clinicamente significativa non può essere controllata con una terapia antipertensiva (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile

Casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES), inclusi casi fatali, sono stati riportati raramente in pazienti che ricevevano ramucirumab. I sintomi da PRES possono includere convulsioni, mal di testa, nausea/vomito, cecità o coscienza alterata associata o meno a ipertensione. Una diagnosi di PRES può essere confermata da imaging cerebrali (per es. risonanza magnetica).

Interrompere ramucirumab in pazienti che manifestano PRES. La sicurezza della ripresa della terapia con Ramucirumab in pazienti che sviluppano PRES e che guariscono, non è nota.

Aneurismi e dissezioni arteriose

L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare con Cyramza, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

Compromissione della guarigione delle ferite

L'impatto di ramucirumab non è stato valutato nei pazienti con gravi ferite o nei quali ne sia compromessa la guarigione. In uno studio condotto su animali, ramucirumab non ha compromesso la guarigione della ferita. Tuttavia, dal momento che ramucirumab svolge un'azione antiangiogenica e può potenzialmente influenzare negativamente la guarigione delle ferite, il trattamento con ramucirumab deve essere sospeso per almeno 4 settimane prima di un intervento chirurgico programmato. La decisione di riprendere la terapia con ramucirumab dopo l'intervento chirurgico deve essere basata sulla valutazione clinica di un'adeguata guarigione della ferita.

Se durante la terapia un paziente presenta complicazioni per la guarigione della ferita, ramucirumab deve essere sospeso fino a quando la ferita è completamente guarita (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Ramucirumab deve essere usato con cautela in pazienti con grave cirrosi epatica (classificazione di Child-Pugh B o C), cirrosi con encefalopatia epatica, ascite clinicamente significativa dovuta a cirrosi, o sindrome epato-renale. I dati di efficacia e sicurezza in questi pazienti sono molto limitati.

Ramucirumab, in questi pazienti, deve essere utilizzato solo se i potenziali benefici del trattamento sono ritenuti essere superiori al potenziale rischio di una progressiva compromissione epatica.

Nei pazienti con HCC, il tasso di encefalopatia epatica è risultato più alto nei pazienti trattati con Ramucirumab rispetto ai pazienti trattati con placebo (si veda la sezione 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni clinici e sintomi di encefalopatia epatica. Ramucirumab deve essere sospeso definitivamente in caso di encefalopatia epatica o sindrome epatorenale (si veda sezione 4.2).

Insufficienza cardiaca

Nei dati aggregati provenienti dagli studi clinici con ramucirumab, è stata riportata insufficienza cardiaca con un'incidenza numericamente più elevata nei pazienti che hanno ricevuto ramucirumab in combinazione con diversi regimi di chemioterapia o erlotinib, rispetto alla chemioterapia o erlotinib da solo. Questa maggiore incidenza non è stata osservata nei pazienti trattati con ramucirumab rispetto al placebo negli studi clinici con agente singolo. Nel contesto postmarketing, per ramucirumab è stata osservata insufficienza cardiaca, principalmente in associazione con paclitaxel. I pazienti, durante il trattamento, devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di insufficienza cardiaca e, qualora si sviluppino segni e sintomi di insufficienza cardiaca deve essere considerata la sospensione del trattamento. Si veda sezione 4.8.

Fistole

I pazienti possono essere maggiormente a rischio per lo sviluppo di fistole quando trattati con Cyramza. Il trattamento con ramucirumab deve essere sospeso nei pazienti che sviluppano fistole (vedere paragrafo 4.2).

Proteinuria

Un'aumentata incidenza di proteinuria è stata riportata nei pazienti che ricevono ramucirumab in confronto a quelli con placebo. Durante la terapia con ramucirumab i pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo o il peggioramento della proteinuria. Se usando una striscia reattiva urinaria le proteine nelle urine risultano $\geq 2+$, deve essere eseguita una raccolta delle urine nell'arco delle 24 ore. La terapia con ramucirumab deve essere temporaneamente sospesa se la proteinuria è ≥ 2 g/24 ore. Una volta che la proteinuria torna a valori < 2 g/24 ore, il trattamento deve essere ripreso con una dose ridotta. Si raccomanda una seconda riduzione della dose se si ripresenta una proteinuria ≥ 2 g/24 ore. La terapia con ramucirumab deve essere definitivamente sospesa se la proteinuria è > 3 g/24 ore o in caso di sindrome nefrosica (vedere paragrafo 4.2).

Stomatite

Un aumento dell'incidenza di stomatite è stato riportato nei pazienti trattati con ramucirumab in associazione a chemioterapia rispetto ai pazienti trattati con placebo più chemioterapia. Se compare una stomatite deve essere effettuato immediatamente un trattamento sintomatico.

Compromissione renale

Sono disponibili pochi dati di sicurezza nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15-29 mL/min) trattati con ramucirumab (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti anziani con NSCLC

Nei pazienti che ricevono ramucirumab associato a docetaxel per il trattamento del NSCLC avanzato in progressione di malattia dopo chemioterapia con platino (vedere paragrafo 5.1) è stata osservata una tendenza ad una minore efficacia con l'aumentare dell'età. Le comorbidità associate con l'età avanzata, le condizioni generali e la tollerabilità alla chemioterapia devono pertanto essere attentamente valutate prima di iniziare il trattamento nei soggetti anziani (vedere paragrafo 4.2 e 5.1).

Per quanto concerne l'uso di ramucirumab in combinazione con erlotinib per il trattamento di prima linea del NSCLC con mutazioni attivanti l'EGFR, i pazienti di età superiore o pari a 70 anni, hanno manifestato

un'incidenza più elevata di eventi avversi di grado ≥ 3 e di eventi avversi seri di tutti i gradi, rispetto ai pazienti di età inferiore ai 70 anni.

Dieta povera di sodio

Ogni flaconcino da 10 mL contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè essenzialmente 'senza sodio'. Ogni flaconcino da 50 mL contiene approssimativamente 85 mg di sodio. Questo equivale approssimativamente al 4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state osservate interazioni farmacologiche tra ramucirumab e paclitaxel. La farmacocinetica di paclitaxel non è stata modificata quando è stato somministrato in associazione a ramucirumab e la farmacocinetica di ramucirumab non è stata alterata quando è stato somministrato in associazione a paclitaxel. La farmacocinetica di irinotecan e del suo metabolita attivo, SN-38, non è stata alterata quando somministrato in associazione a ramucirumab. La farmacocinetica di docetaxel o erlotinib non è stata alterata quando somministrato in associazione a ramucirumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare la gravidanza mentre sono in trattamento con Cyramza e devono essere informate del potenziale pericolo per la gravidanza e per il feto. Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino a 3 mesi dopo l'ultima dose di ramucirumab.

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di ramucirumab nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati sull'animale sono insufficienti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché l'angiogenesi è fondamentale per il mantenimento della gravidanza e dello sviluppo fetale, l'inibizione dell'angiogenesi dopo somministrazione di ramucirumab può provocare effetti avversi sulla gravidanza, inclusi effetti sul feto. Cyramza deve essere utilizzato solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio durante la gravidanza. Se la paziente risultasse in stato di gravidanza durante il trattamento con ramucirumab, deve essere informata del potenziale rischio per il mantenimento della gravidanza e del rischio per il feto. Cyramza non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se ramucirumab venga escreto nel latte umano. Si ritiene che l'escrezione nel latte e l'assorbimento per via orale sia ridotto. Poiché non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno, l'allattamento con latte materno deve essere sospeso durante il trattamento con Cyramza e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di ramucirumab sulla fertilità nell'uomo. Sulla base di studi sugli animali è probabile che la fertilità femminile sia compromessa durante il trattamento con ramucirumab (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cyramza non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se i pazienti avvertono sintomi che alterano la loro capacità di concentrazione e di reazione, si raccomanda di non guidare o di non utilizzare macchinari fino alla regressione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi associate al trattamento con ramucirumab (in monoterapia o in combinazione con chemioterapia citotossica) sono state:

- Perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)
- Grave emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4)
- Eventi tromboembolici arteriosi (vedere paragrafo 4.4)
- Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (vedere paragrafo 4.4)

Le reazioni avverse più comuni osservate nei pazienti trattati con ramucirumab in monoterapia, sono state: edema periferico, ipertensione, diarrea, dolore addominale, mal di testa, proteinuria e trombocitopenia.

Le reazioni avverse più comuni osservate nei pazienti trattati con ramucirumab in combinazione con chemioterapia sono state: stanchezza/astenia, neutropenia, diarrea, epistassi e stomatite.

Le reazioni avverse più comuni osservate nei pazienti trattati con ramucirumab in combinazione con erlotinib sono state: infezioni, diarrea, ipertensione, stomatite, proteinuria, alopecia ed epistassi.

Tabella delle reazioni avverse

Le tabelle 6 e 7 riportate di seguito elencano le reazioni avverse al farmaco (ADRs) derivanti da studi clinici di fase III, controllati con placebo e associati a ramucirumab utilizzato sia in monoterapia per il trattamento del carcinoma gastrico e dell'epatocarcinoma, sia in combinazione con differenti regimi chemioterapici o con erlotinib, per il trattamento del carcinoma gastrico, colon-rettale e polmonare non a piccole cellule. Le ADRs sono elencate di seguito in base alla classificazione secondo MedDRA per sistemi e organi.

La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza per la tabella delle ADR:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le ADR sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 6 - Reazioni avverse al medicinale riportate nei pazienti trattati con ramucirumab come monoterapia in studi clinici di fase 3 (REGARD, REACH 2 e REACH in pazienti con alfa fetoproteina ≥ 400 ng/ml)

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto Comune	Comune	Non Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia ^a	Neutropenia ^a	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipocaliemia ^{a,b} Iposodiemia ^a Ipoalbuminemia ^a	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Encefalopatia epatica ^c	

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto Comune	Comune	Non Comune
Patologie vascolari	Iperensione ^{a,d}	Eventi arteriosi tromboembolici ^a	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale ^{a,e} Diarrea	Ostruzione intestinale ^a	Perforazione gastrointestinale ^a
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash ^a	
Patologie renali e urinarie	Proteinuria ^{a,f}		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Reazione correlata all'infusione ^a	

^a I termini rappresentano un gruppo di eventi che descrivono un concetto di tipo medico piuttosto che un evento singolo o un termine preferito.

^b Include: ipocaliemia e diminuzione del potassio nel sangue.

^c Basato sullo studio REACH-2 e REACH (ramucirumab agente singolo nell'HCC). Include encefalopatia epatica e coma epatico.

^d Include: aumento della pressione sanguigna e ipertensione.

^e Include: dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore e dolore epatico.

^f Include: un caso di sindrome nefrosica

Tabella 7 - Reazioni avverse al medicinale riportate in pazienti trattati con ramucirumab in combinazione con chemioterapia o erlotinib in studi clinici di fase 3 (RAINBOW, REVEL, RAISE e RELAY)

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto Comune	Comune	Non Comune
Infezioni e infestazioni	Infezioni ^{j,k}	Sepsi ^{a,b}	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia ^a Leucopenia ^{a,c} Trombocitopenia ^a Anemia ^j	Neutropenia febbrile ^d	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoalbuminaemia ^a Iponatraemia ^a	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa ^j		
Patologie cardiache			Insufficienza cardiaca
Patologie vascolari	Iperensione ^{a,e}		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Emorragia polmonare ^{j,l}	
Patologie gastrointestinali	Stomatiti Diarrea	Eventi di emorragia gastrointestinale ^{a,f} Perforazione gastrointestinale ^a Sanguinamento gengivale ^j	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia ^j	Eritrodisestesia palmare-plantare ^g	
Patologie renali e urinarie	Proteinuria ^{a,h}		

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fatica ^{a,i} Infiammazione della mucosa ^d Edema periferico		
--	--	--	--

- ^a I termini rappresentano un gruppo di eventi che descrive un concetto medico piuttosto che un evento singolo o un termine preferito.
- ^b Basato sullo studio RAINBOW (ramucirumab più paclitaxel).
- ^c Basato sullo studio RAINBOW (ramucirumab più paclitaxel). Include: leucopenia e diminuzione della conta delle cellule bianche del sangue.
- ^d Basato sullo studio REVEL (ramucirumab più docetaxel).
- ^e Include: aumento della pressione sanguigna, ipertensione e cardiomiopatia ipertensiva.
- ^f Basato sullo studio RAINBOW (ramucirumab più paclitaxel) e sullo studio RAISE (ramucirumab più FOLFIRI). Include: emorragia anale, diarrea emorragica, emorragia gastrica, emorragia gastrointestinale, ematemesi, ematochezia, emorragia emorroidale, sindrome di Mallory-Weiss, melena, emorragia esofagea, emorragia rettale ed emorragia del tratto gastrointestinale superiore.
- ^g Basato sullo studio RAISE (ramucirumab più FOLFIRI).
- ^h Inclusi casi di sindrome nefrosica.
- ⁱ Basato sullo studio RAINBOW (ramucirumab più paclitaxel) e studio REVEL (ramucirumab più docetaxel). Include: fatica e astenia.
- ^j Basato sullo studio RELAY (ramucirumab più erlotinib).
- ^k Le infezioni includono tutti i termini preferiti che sono parte del Sistema di Classificazione Organica Infezioni e infestazioni. Le infezioni più comuni ($\geq 1\%$) di Grado ≥ 3 , includono polmonite, cellulite, paronichia, infezione della pelle ed infezione del tratto urinario.
- ^l Include emottisi, emorragia laringea, emotorace (si è verificato un evento fatale) ed emorragia polmonare.

Reazioni clinicamente rilevanti (includenti quelle di Grado ≥ 3) associate con la terapia antiangiogenica osservate nei pazienti trattati con ramucirumab durante gli studi clinici sono state: perforazioni gastrointestinali, reazioni correlate all'infusione e proteinuria (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Carcinoma del colon-retto

Ramucirumab in associazione a FOLFIRI

Nello studio RAISE, nei pazienti con mCRC trattati con ramucirumab più FOLFIRI l'ADR più frequente ($\geq 1\%$) che ha portato alla interruzione di ramucirumab è stata la proteinuria (1,5%). Le ADR più frequenti ($\geq 1\%$) che hanno portato alla interruzione di uno o più componenti di FOLFIRI sono state: neutropenia (12,5%), trombocitopenia (4,2%), diarrea (2,3%) e stomatite (2,3%). Il componente di FOLFIRI più frequente ad essere interrotto è stato il 5-FU in bolo.

Reazioni avverse da altre fonti

Tabella 8: ADRs associate a ramucirumab riportate negli studi clinici e attraverso segnalazioni post-marketing

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Emangioma			
Patologie del sistema emolinfopoietico			Microangiopatia trombotica	
Patologie endocrine	Ipotiroidismo			

Patologie del sistema nervoso			Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile	
Patologie cardiache				Insufficienza cardiaca ^a
Patologie vascolari				Aneurismi e dissezioni arteriose
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia			

^a Nel contesto post-marketing per ramucirumab è stata osservata insufficienza cardiaca principalmente in associazione con paclitaxel. Vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Popolazione pediatrica

Non sono stati individuati nuovi problemi di sicurezza nello studio I4T-MC-JVDA sulla base del numero limitato di pazienti pediatrici trattati con ramucirumab in monoterapia (vedere paragrafo 5.1). Un paziente in questo studio ha avuto un progressivo allargamento della placca di crescita del femore distale. L'impatto di questa problematica sulla crescita non è noto.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati sul sovradosaggio nell'uomo. Cyramza è stato somministrato in uno studio di fase 1 fino a 10 mg/kg ogni due settimane senza raggiungere una dose massima tollerata. In caso di sovradosaggio, deve essere utilizzata una terapia di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori del VEGF/VEGFR (fattore di crescita dell'endotelio vascolare), codice ATC: L01FG02.

Meccanismo di azione

Il recettore 2 del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (*Vascular Endothelial Growth Factor* - VEGF) è il mediatore principale dell'angiogenesi VEGF-mediata. Ramucirumab è un anticorpo umano diretto contro il recettore che specificatamente lega il recettore 2 del VEGF e blocca il legame a quest'ultimo di VEGF-A, VEGF-C e VEGF-D. Su queste basi ramucirumab inibisce l'attivazione ligando indotta e la cascata a valle dei secondi messaggeri, comprese le proteine chinasi mitogeno-attivate p44/p42, neutralizzando la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali umane normalmente indotta dal legame del ligando al recettore.

Efficacia clinica e sicurezza

Carcinoma gastrico

RAINBOW

RAINBOW, uno studio internazionale, randomizzato in doppio cieco di Cyramza più paclitaxel contro placebo più paclitaxel, è stato condotto su 665 pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato e inoperabile o metastatico [inclusi i pazienti con adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea (*Gastro-Esophageal Junction* - GEJ)] dopo chemioterapia a base di platino e fluoropirimidine, con o senza antracicline. L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale (*Overall Survival* - OS) e gli obiettivi secondari comprendevano la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival* - PFS) e il tasso di risposta complessivo (*Overall Response Rate* - ORR).

I pazienti dovevano aver presentato una progressione di malattia durante, o entro 4 mesi dall'ultima somministrazione della terapia di prima linea, e dovevano avere un ECOG PS 0-1.

I pazienti erano randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere Cyramza più paclitaxel (n= 330) o placebo più paclitaxel (n= 335). La randomizzazione era stratificata per regione geografica d'origine, tempo alla progressione dall'inizio della terapia di prima linea (<6 mesi verso ≥6 mesi) e misurabilità della malattia. Cyramza ad una dose di 8 mg/kg o placebo erano somministrati mediante infusione endovenosa ogni due settimane (nei giorni 1 e 15) di un ciclo di 28 giorni. Paclitaxel ad una dose di 80 mg/m² era somministrato mediante infusione endovenosa nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni.

La maggior parte dei pazienti randomizzati nello studio (75%) aveva ricevuto precedentemente regimi chemioterapici di combinazione a base di platino e fluoropirimidine senza antracicline.

I restanti pazienti (25%) avevano ricevuto precedentemente regimi di combinazione contenenti fluoropirimidine e platino con antracicline. Due terzi dei pazienti aveva avuto una progressione di malattia durante la prima linea di trattamento (66,8%). Le caratteristiche iniziali demografiche e della patologia erano generalmente bilanciate tra i due bracci di trattamento: la mediana dell'età era di 61 anni; 71% dei pazienti era di sesso maschile; 61% erano Caucasici, 35% Asiatici; l'ECOG PS era 0 nel 39% dei pazienti e 1 per il 61% dei pazienti; l'81% dei pazienti aveva una malattia misurabile e il 79% dei pazienti aveva un carcinoma gastrico; il 21% aveva un adenocarcinoma della GEJ. La maggior parte dei pazienti (76%) aveva presentato progressione di malattia entro 6 mesi dall'inizio della terapia di prima linea. Per i pazienti trattati con Cyramza più paclitaxel la mediana della durata della terapia è stata di 19 settimane, e per i pazienti trattati con placebo più paclitaxel la mediana della durata della terapia è stata di 12 settimane. La mediana dell'intensità della dose relativa di Cyramza è stata del 98,6% e del placebo del 99,6%. La mediana dell'intensità della dose relativa di paclitaxel è stata di 87,7% per il braccio di Cyramza plus paclitaxel e del 93,2% per il braccio di paclitaxel più placebo. Una percentuale simile nei due bracci di pazienti ha interrotto il trattamento per eventi avversi: 12% dei pazienti trattati con Cyramza più paclitaxel contro l'11% dei pazienti trattati con placebo più paclitaxel. Dopo l'interruzione del trattamento una terapia antineoplastica sistemica è stata somministrata al 47,9% dei pazienti che avevano ricevuto Cyramza più paclitaxel e al 46,0% dei pazienti che avevano ricevuto placebo più paclitaxel.

La OS era aumentata in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con Cyramza più paclitaxel rispetto ai pazienti trattati con placebo più paclitaxel (HR 0.807; 95% CI: da 0.678 a 0.962; p=0.0169). C'è stato un incremento nella mediana di OS di 2,3 mesi a favore del braccio Cyramza più paclitaxel: 9,63 mesi nel braccio di Cyramza più paclitaxel e 7,36 mesi in quello placebo più paclitaxel.

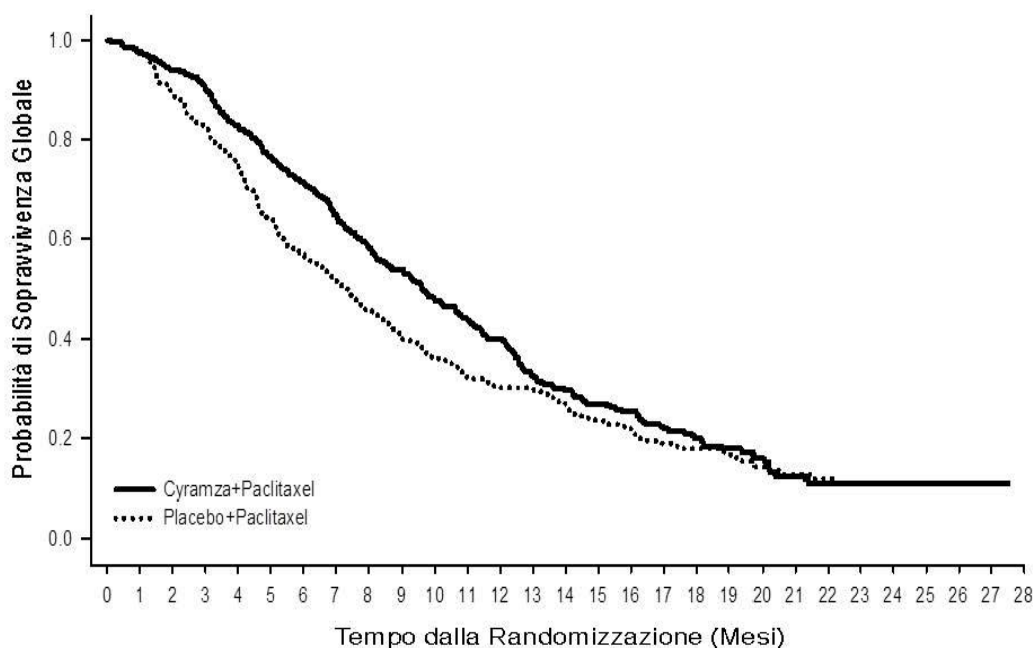
La PFS era aumentata in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con Cyramza più paclitaxel rispetto ai pazienti trattati con placebo più paclitaxel (HR 0.635; 95% CI: da 0.536 a 0.752; p<0.0001). C'è stato un incremento nella mediana di PFS di 1,5 mesi a favore del braccio Cyramza più paclitaxel: 4,4 mesi nel braccio di Cyramza più paclitaxel e 2,9 mesi in quello placebo più paclitaxel. L'ORR [risposta completa (CR) + risposta parziale (PR)] è stato aumentato in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con Cyramza più paclitaxel rispetto ai pazienti trattati con placebo più paclitaxel (Odds ratio 2.140; 95% CI: da 1.499 a 3.160; p=0.0001). L'ORR nel braccio Cyramza più paclitaxel è stato del 27,9% mentre in quello placebo più paclitaxel è stato del 16,1%. Incrementi nella OS e nella PFS sono stati osservati in maniera consistente nei sottogruppi pre-specificati basati su età, sesso, razza e nella maggior parte degli altri sottogruppi analogamente pre-specificati. I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 9.

Tabella 9- Riepilogo dei dati di efficacia – Popolazione *Intent to Treat* (ITT)

	Cyramza + paclitaxel N=330	Placebo + paclitaxel N=335
OS, mesi		
Mediana (95% CI)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
HR (95% CI)	0,807 (0,678; 0,962)	
Log-rank p-value stratificato	0,0169	
PFS, mesi		
Mediana (95% CI)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (95% CI)	0,635 (0,536; 0,752)	
Log-rank p-value stratificato	<0,0001	
ORR (CR +PR)		
Tasso (95% CI)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Odds ratio	2,140 (1,449; 3,160)	
CMH p-value stratificato	0,0001	

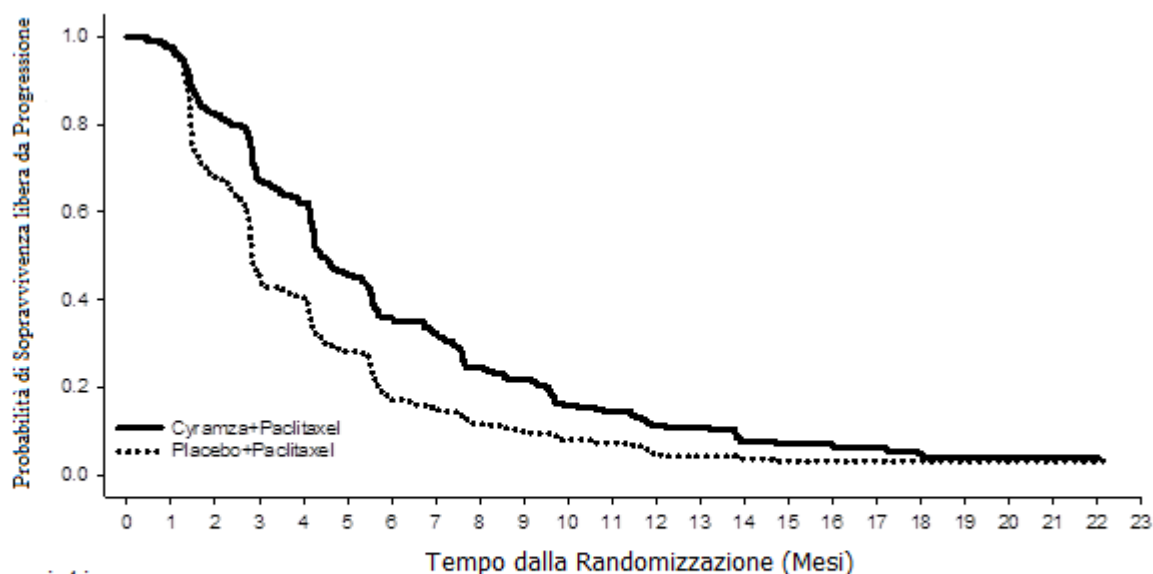
Abbreviazioni: CI= Intervallo di Confidenza, CR=Risposta Completa, PR= Risposta Parziale, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

Figura 1: Curve Kaplan-Meier della OS per Cyramza più paclitaxel verso placebo più paclitaxel nello studio RAINBOW



	<u>Numero a rischio</u>																												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Cyramza+Paclitaxel	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0														
Placebo+Paclitaxel	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0														

Figura 2: Curve Kaplan-Meier della PFS per Cyramza più paclitaxel verso placebo più paclitaxel nello studio RAINBOW



Numero a rischio

Cyramza+Paclitaxel	330	269	188	104	70	43	28	15	11	7	3	1
Placebo+Paclitaxel	335	214	124	50	34	21	12	8	5	3	3	3

REGARD

REGARD, uno studio internazionale, randomizzato in doppio cieco di Cyramza più BSC contro placebo più BSC, è stato condotto su 355 pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato e inoperabile o metastatico (incluso l'adenocarcinoma della GEJ) dopo chemioterapia contenente platino o fluoropirimidine. L'obiettivo primario dello studio era la OS e i secondari comprendevano la PFS.

I pazienti dovevano aver presentato una progressione di malattia durante, o entro 4 mesi dall'ultima somministrazione della terapia di prima linea per malattia metastatica, oppure durante la terapia adiuvante o entro 6 mesi dall'ultima somministrazione di quest'ultima, e dovevano avere un ECOG PS 0-1. Per essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano avere una bilirubina totale $\leq 1,5\text{mg/dL}$ e AST e ALT ≤ 3 volte ULN, o ≤ 5 volte ULN se erano presenti metastasi epatiche.

I pazienti erano randomizzati secondo un rapporto 2:1 a ricevere una infusione endovenosa di Cyramza 8 mg/kg (n= 238) o di placebo (n= 117) ogni 2 settimane. La randomizzazione era stratificata per calo ponderale nei 3 mesi precedenti ($\geq 10\%$ verso $< 10\%$), regione geografica e sede del tumore primario (stomaco verso GEJ).

Le caratteristiche demografiche iniziali e della malattia sono state bilanciate: l'ECOG PS era 1 per il 72% dei pazienti. Nello studio REGARD non sono stati arruolati pazienti con diagnosi di cirrosi epatica Child-Pugh B o C. L'11% dei pazienti trattati con Cyramza e il 6% dei pazienti nel braccio con placebo hanno interrotto la terapia per eventi avversi. La OS è stata aumentata in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con Cyramza rispetto ai pazienti trattati con placebo [hazard ratio (HR) 0,776; 95%CI: da 0,603 a 0,998; p= 0,0473], corrispondente ad una riduzione del rischio di morte del 22% e ad un incremento della mediana di sopravvivenza fino a 5,2 mesi per Cyramza rispetto ai 3,8 mesi del placebo.

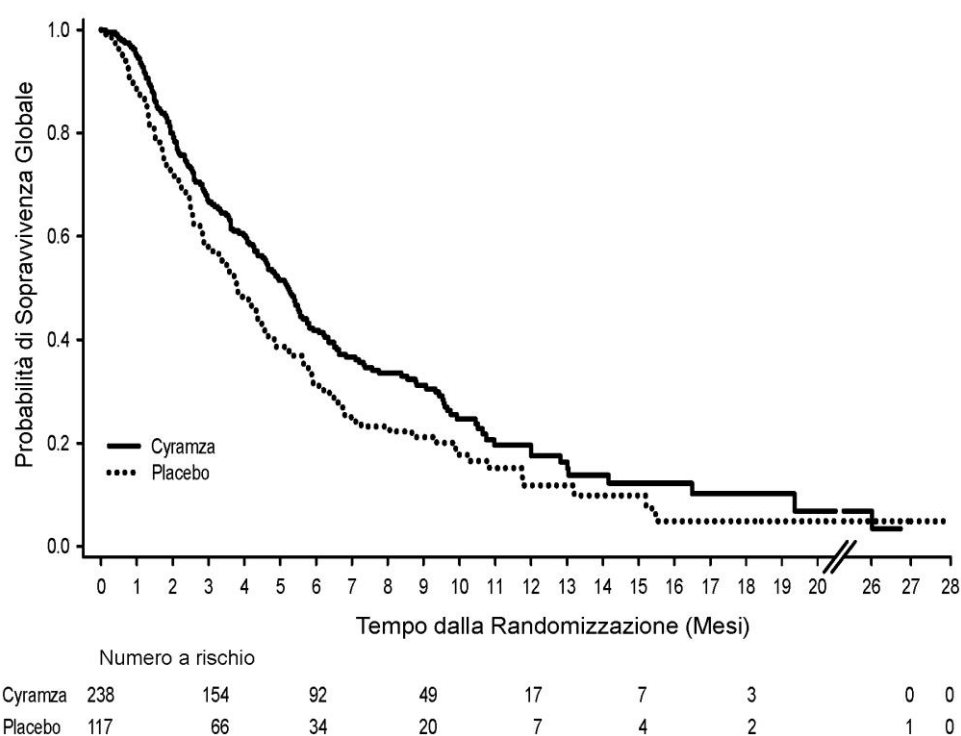
La PFS è stata aumentata in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con Cyramza rispetto ai pazienti trattati con placebo (HR 0,483; 95%CI: da 0,376 a 0,620; p<0,0001), corrispondente ad una riduzione del rischio di progressione di malattia o di morte del 52% e ad un incremento nella mediana di PFS fino a 2,1 mesi per Cyramza rispetto a 1,3 mesi del placebo. I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 10.

Tabella 10: - Riepilogo dei dati di efficacia – Popolazione ITT

	Cyramza N=238	Placebo N=117
OS, mesi		
Mediana (95% CI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
HR (95% CI)	0,776 (0,603; 0,998)	
Log-rank p-value stratificato	0,0473	
PFS, mesi		
Mediana (95% CI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
HR (95% CI)	0,483 (0,376; 0,620)	
Log-rank p-value stratificato	<0,0001	
Tasso di PFS a 12 settimane (95% CI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Abbreviazioni: CI= Intervallo di Confidenza

Figura 3: Curve Kaplan-Meier della OS per Cyramza verso placebo nello studio REGARD



In base a dati limitati su pazienti dello studio REGARD con carcinoma gastrico HER2-positivi o con adenocarcinoma della GEJ e pazienti precedentemente trattati con trastuzumab (nello studio RAINBOW), si ritiene improbabile che Cyramza abbia un effetto detrimentalmente o nessun effetto nei pazienti con carcinoma gastrico HER2-positivi. Le analisi post hoc del sottogruppo non stratificato dei pazienti dello studio RAINBOW precedentemente trattati con trastuzumab (n= 39) hanno suggerito in tali pazienti un beneficio nella OS (HR 0,679, 95% CI 0,327, 1,419) e hanno dimostrato un beneficio nella PFS (HR 0,399, 95% CI 0,194, 0,822).

Carcinoma del colon-retto

RAISE

RAISE è stato uno studio internazionale, randomizzato in doppio cieco di Cyramza più FOLFIRI contro placebo più FOLFIRI, in pazienti affetti da mCRC, che hanno avuto una progressione di malattia durante o dopo terapia di prima linea con bevacizumab, oxaliplatino e una fluoropirimidina. I pazienti dovevano avere un ECOG PS 0-1 ed una progressione di malattia entro i 6 mesi dalla somministrazione dell'ultima dose della terapia di prima linea. I pazienti dovevano avere un'adeguata funzionalità epatica, renale e della

coagulazione. Sono stati esclusi i pazienti con una storia di sanguinamento congenito o acquisito non controllabile o con disturbi trombotici, con una storia recente di sanguinamento grave (di Grado ≥ 3) o che avevano sperimentato un evento trombotico arterioso (ATE) nei 12 mesi precedenti la randomizzazione. Sono stati esclusi anche i pazienti se avevano avuto esperienza di uno qualsiasi tra: un ATE, ipertensione di Grado 4, proteinuria di Grado 3, un evento di sanguinamento di Grado 3-4, o una perforazione intestinale durante terapia di prima linea con bevacizumab.

Un totale di 1.072 pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 a ricevere o Cyramza (n=536) a 8 mg/kg o placebo (n=536), in associazione a FOLFIRI. Tutti i medicinali sono stati somministrati per via endovenosa. Lo schema di trattamento con FOLFIRI era: irinotecan 180 mg/m² somministrati in oltre 90 minuti e acido folinico 400 mg/m² somministrato contemporaneamente in oltre 120 minuti; seguiti dalla somministrazione in bolo di 400 mg/m² di 5-fluorouracile (5-FU) in 2-4 minuti; seguiti dalla somministrazione per infusione continua di 2.400 mg/m² di 5-FU in 46-48 ore. I cicli di trattamento in entrambi i bracci sono stati ripetuti ogni 2 settimane. I pazienti che hanno interrotto uno o più componenti del trattamento a causa di un evento avverso sono stati autorizzati a continuare la terapia con l'altro (gli altri) componente(i) del trattamento fino alla comparsa di una progressione di malattia o di una tossicità inaccettabile. L'obiettivo primario dello studio era la OS e quelli secondari comprendevano la PFS, il tasso di risposta complessivo (ORR) e l'indice QoL (*Quality of Life* – QoL) applicando il questionario EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30. La randomizzazione era stratificata per regione geografica d'origine, stato di KRAS del tumore (di tipo mutante o normale), tempo alla progressione di malattia (TTP) dall'inizio del trattamento di prima linea (<6 mesi verso ≥ 6 mesi).

Le caratteristiche basali e demografiche per la popolazione ITT sono state simili tra i due bracci di trattamento. La mediana dell'età era di 62 anni ed il 40% dei pazienti erano ≥ 65 anni; il 57% dei pazienti era di sesso maschile; il 76% erano di razza bianca e il 20% di etnia asiatica; il 49% aveva avuto un ECOG PS 0; il 49% dei pazienti aveva tumori KRAS mutati; e il 24% dei pazienti aveva avuto un TTP < 6 mesi dopo l'inizio del trattamento di prima linea. Una terapia anti-tumorale sistemica successiva alla sospensione è stata data al 54% dei pazienti che avevano ricevuto Cyramza più FOLFIRI ed al 56% dei pazienti che avevano ricevuto placebo più FOLFIRI.

La OS era aumentata in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con Cyramza più FOLFIRI rispetto ai pazienti trattati con placebo più FOLFIRI (HR 0,844; 95% CI da 0,730 a 0,976; p=0,0219). C'è stato un incremento nella mediana di sopravvivenza di 1,6 mesi a favore del braccio Cyramza più FOLFIRI: 13,3 mesi nel braccio di Cyramza più FOLFIRI e 11,7 mesi in quello placebo più FOLFIRI.

La PFS era aumentata in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con Cyramza più FOLFIRI rispetto ai pazienti trattati con placebo più FOLFIRI (HR 0,793; 95% CI da 0,697 a 0,903; p=0,0005). C'è stato un incremento nella mediana di PFS di 1,2 mesi a favore del braccio Cyramza più FOLFIRI: 5,7 mesi nel braccio di Cyramza più FOLFIRI e 4,5 mesi in quello placebo più FOLFIRI. I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 11 e nelle Figure 4 e 5.

Analisi pre-specificate per la OS e la PFS sono state effettuate mediante fattori di stratificazione. L'HR della OS è stata 0,82 (95% CI: da 0,67 a 1,0) nei pazienti con un tumore KRAS normale, e 0,89 (95% CI: da 0,73 a 1,09) nei pazienti con un tumore KRAS mutato. L'HR della OS è stata 0,86 (95% CI: 0,73 to 1,01) nei pazienti con TTP ≥ 6 mesi dopo l'inizio del trattamento di prima linea, e 0,86 (95% CI: da 0,64 a 1,13) nei pazienti con TTP < 6 mesi dopo l'inizio del trattamento di prima linea.

Analisi di sottogruppi pre-specificati per entrambe la OS e la PFS basati su età (<65 e ≥ 65 anni), sesso, razza, ECOG PS (0 o ≥ 1), numero di organi interessati, presenza di sole metastasi epatiche, sede del tumore primario (colon o retto), valori dell'antigene carcinoembrionario (<200 μ g/L, $\geq 200\mu$ g/L), tutti hanno mostrato un effetto del trattamento a favore di Cyramza più FOLFIRI rispetto al trattamento con placebo più FOLFIRI. In 32 dei 33 sottogruppi di analisi pre-specificati per la OS, l'HR è stato < 1,0. L'unico sottogruppo con HR > 1 è stato per i pazienti con progressione di malattia dall'inizio del trattamento di prima linea con bevacizumab inferiore ai 3 mesi [HR 1,02 (95% CI: da 0,68 a 1,55)]. Questo sottogruppo è un gruppo che può essere considerato come avente una malattia aggressiva che è relativamente resistente al trattamento di prima linea. In entrambi i bracci di trattamento, i pazienti che avevano presentato neutropenia avevano avuto una OS mediana più lunga di quelli che non avevano presentato neutropenia. La OS mediana nei pazienti con qualsiasi grado di neutropenia è stata maggiore nel braccio di trattamento con ramucirumab (16,1 mesi) rispetto al braccio con placebo (12,6 mesi). La OS mediana nei pazienti che non avevano

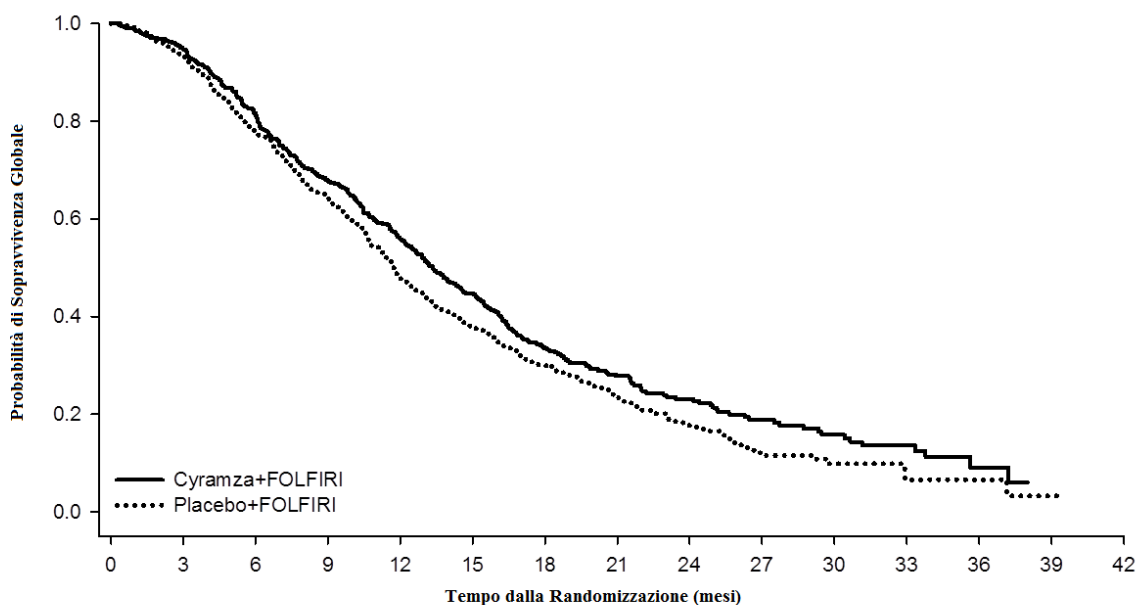
presentato neutropenia è stata di 10,7 mesi in entrambi i bracci di trattamento.

Tabella 11: - Riepilogo dei dati di efficacia – Popolazione ITT

	Cyramza più FOLFIRI N=536	Placebo più FOLFIRI N=536
Sopravvivenza globale, mesi		
Mediana (95% CI)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
HR (95% CI)	0,84 (0,73; 0,98)	
Log-rank p-value stratificato	0,022	
Sopravvivenza libera da progressione, mesi		
Mediana (95% CI)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
HR (95% CI)	0,79 (0,70; 0,90)	
Log-rank p-value stratificato	<0,001	

Abbreviazioni: CI= Intervallo di Confidenza

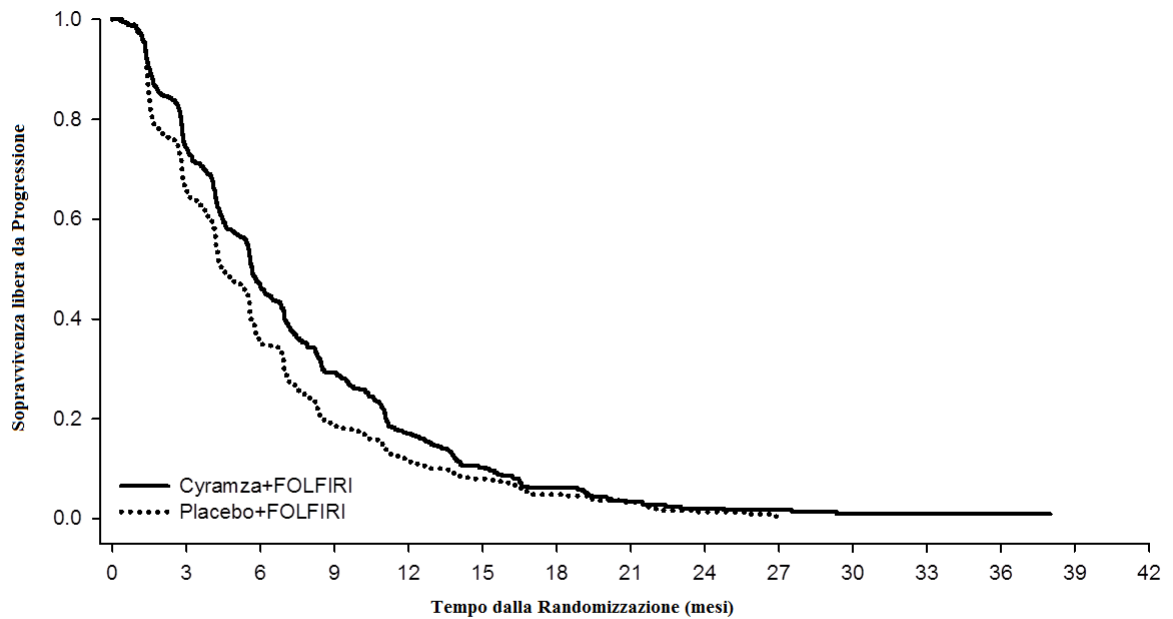
Figura 4: Curve Kaplan-Meier della OS per Cyramza più FOLFIRI verso placebo più FOLFIRI nello studio RAISE



Numero a Rischio

Cyramza+FOLFIRI	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0	0
Placebo+FOLFIRI	536	486	400	329	228	166	108	66	44	22	10	2	2	1	0

Figura 5: Curve Kaplan-Meier della PFS per Cyramza più FOLFIRI verso placebo più FOLFIRI nello studio RAISE



Numero a Rischio

Cyramza+FOLFIRI	536	381	234	142	77	38	20	11	6	5	2	1	1	0	0
Placebo+FOLFIRI	536	345	182	92	52	31	17	10	3	1	0	0	0	0	0

L'ORR è stato simile in entrambi i bracci di trattamento (13,4% vs. 12,5%, rispettivamente con ramucirumab più FOLFIRI in confronto a placebo più FOLFIRI). Il tasso di controllo della malattia (risposta completa più risposta parziale più malattia stabile) è stato numericamente più alto nei pazienti del braccio ramucirumab più FOLFIRI in confronto al braccio placebo più FOLFIRI (rispettivamente, 74,1% vs. 68,8%). Per il questionario EORTC QLQ-C30, nella maggior parte delle scale di valutazione i pazienti nel braccio di trattamento con ramucirumab più FOLFIRI hanno riportato una transitoria diminuzione dell'indice QoL in confronto ai pazienti nel braccio di trattamento con placebo più FOLFIRI. Dopo il primo mese di trattamento sono state riportate poche differenze tra i due bracci di trattamento.

NSCLC

RELAY

RELAY era uno studio clinico globale, randomizzato, in doppio cieco, di fase 3 di Cyramza più erlotinib verso placebo più erlotinib che ha randomizzato (in rapporto 1:1) 449 pazienti precedentemente non trattati che presentavano all'entrata nello studio, carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) con fattore di crescita per il recettore epidermico (EGFR) mutato per delezione dell'esone 19 o attivazione della mutazione dell'esone 21 (L858R). I pazienti eleggibili avevano ECOG PS 0 o 1. I pazienti con metastasi del SNC o con mutazione T790M dell'EGFR nota al basale, sono stati esclusi dallo studio. Sono stati esclusi dallo studio anche i pazienti ad alto rischio di sanguinamento, eventi cardiovascolari, inclusi quelli che avevano avuto un qualsiasi evento arterioso di tipo trombotico nei 6 mesi precedenti l'arruolamento.

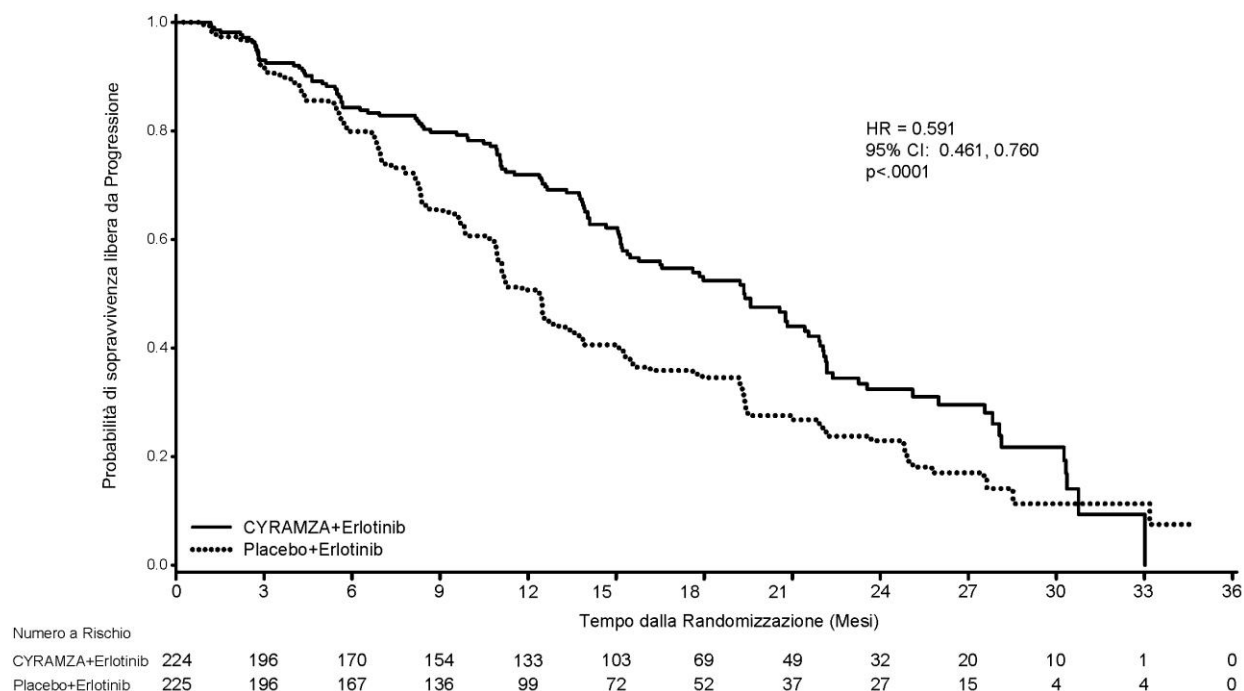
Le caratteristiche demografiche e basali erano bilanciate tra i bracci di trattamento. Il 77% dei pazienti erano asiatici ed il 22% caucasici. I pazienti trattati con Cyramza più erlotinib hanno dimostrato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) in confronto ai pazienti trattati con placebo più erlotinib (Tabella 12). Sono stati osservati risultati coerenti tra i vari sottogruppi che includevano delezione dell'esone 19 e sostituzione dell'esone 21 (L858R), età, razza (caucasica HR 0,618, HR asiatici: 0,638), fumatori e non fumatori. I dati di sopravvivenza globale erano immaturi (maturità del 17,6%) al momento dell'analisi finale di PFS. I risultati di efficacia dello studio RELAY sono visibili nella Tabella 12 e nella figura 6.

Tabella 12: Riassunto dei dati di efficacia nello studio RELAY - popolazione Intent to treat (ITT)

	Cyramza più erlotinib N=224	Placebo più erlotinib N=225
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di eventi (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediana – mesi (95% CI)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Hazard Ratio (95% CI)	0,591 (0,461; 0,760)	
Log-rank p-value stratificato	<0,0001	
Sopravvivenza Complessiva ad Interim		
Numero di morti (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Mediana – mesi (95% CI)	NR	NR
Hazard Ratio (95% CI)	0,832 (0,532; 1,303)	
Log-rank p-value stratificato	0,4209	
Tasso di Risposta Obiettiva (Risposta Completa + Risposta Parziale)		
Tasso – percentuale (95% CI)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
CR, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
PR, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Durata della Risposta		
N = 171		
N = 168		
Numero di eventi (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Mediana – mesi (95% CI)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Hazard Ratio (95% CI)	0,619 (0,477; 0,805)	
Log-rank p-value non stratificato	0,0003	

Abbreviazioni: CI = intervallo di confidenza, NR= non raggiunto, CR = risposta completa, PR = risposta parziale. Per valutare l'OS è stata utilizzata una procedura di test di tipo gerarchico. L'OS è stata testata solo se il PFS era significativo. Entrambi gli endpoints erano alfa-protetti.

Figura 6: Curve Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da progressione per Cyramza più erlotinib verso placebo più erlotinib nello studio RELAY



REVEL

REVEL, uno studio randomizzato in doppio cieco di Cyramza più docetaxel contro placebo più docetaxel, è stato condotto su 1.253 pazienti con NSCLC ad istologia squamosa o non squamosa, localmente avanzato o metastatico, con progressione di malattia durante o dopo una terapia con platino. L'obiettivo primario dello studio era la OS. I pazienti erano stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 a ricevere Cyramza più docetaxel (n=628) o placebo più docetaxel (n= 625). La randomizzazione era stratificata per regione geografica d'origine, sesso, mantenimento precedente ed ECOG PS. Cyramza alla dose di 10 mg/kg oppure placebo e docetaxel alla dose di 75 mg/m² sono stati somministrati entrambi in infusione endovenosa al giorno 1 di un ciclo di 21 giorni. Nei centri situati nell'Est asiatico era somministrata una dose ridotta di docetaxel di 60 mg/m² ogni 21 giorni. I pazienti con recente sanguinamento grave a livello polmonare, gastrointestinale, o post-operatorio, con evidenza di emorragia a livello del sistema nervoso centrale, con tumore con interessamento delle grosse vie aeree o dei grossi vasi sanguigni, con cavitazione intratumorale, e una storia di sanguinamento significativo o di disturbi trombotici incontrollati sono stati esclusi. Inoltre, i pazienti che ricevevano un qualsiasi tipo di terapia anticoagulante e/o una terapia cronica con medicinali anti-infiammatori non steroidei o anti-piastrinici o quelli con metastasi non trattate, clinicamente instabili a livello cerebrale/SNC sono stati esclusi. È stato consentito l'uso dell'aspirina fino a dosi di 325 mg al giorno (vedere paragrafo 4.4). Sono stati inclusi nello studio un numero limitato di pazienti di origine non Caucasica, specialmente di razza nera (2,6%). Pertanto c'è un'esperienza limitata con l'associazione di ramucirumab e docetaxel in questi pazienti con NSCLC in stadio avanzato, così come nei pazienti con compromissione renale, malattia cardiovascolare ed obesità.

Le caratteristiche demografiche basali e della patologia erano generalmente bilanciate tra i due bracci di trattamento: la mediana dell'età era di 62 anni; il 67% dei pazienti era di sesso maschile; 82% erano Caucasici, 13% Asiatici; l'ECOG PS era 0 nel 32% dei pazienti e 1 per il 67% dei pazienti; 73% dei pazienti presentava una istologia non squamosa ed il 26% una istologia squamosa. Le più comuni terapie somministrate in precedenza includevano pemetrexed (38%), gemcitabina (25%), taxano (24%) e bavacizumab (14%); il 22% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza una terapia di mantenimento. La durata mediana della terapia con docetaxel era di 14,1 settimane per il braccio con ramucirumab più docetaxel (con una mediana di 4,0 infusioni ricevute) e 12,0 settimane per il braccio con placebo più docetaxel (con una di mediana 4,0 infusioni ricevute).

La OS era aumentata in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con Cyramza più docetaxel rispetto ai pazienti trattati con placebo più docetaxel (HR 0,857; 95% CI: da 0,751 a 0,979; p=0,024). C'è stato un incremento nella mediana di OS di 1,4 mesi a favore del braccio Cyramza più docetaxel: 10,5 mesi nel braccio di Cyramza più docetaxel e 9,1 mesi in quello placebo più docetaxel.

La PFS era aumentata in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con Cyramza più docetaxel rispetto ai pazienti trattati con placebo più docetaxel (HR 0,762; 95% CI: da 0,677 a 0,859; p<0,001). C'è stato un incremento nella mediana di PFS di 1,5 mesi a favore del braccio Cyramza più docetaxel: 4,5 mesi nel braccio di Cyramza più docetaxel e 3 mesi in quello placebo più docetaxel. L'ORR era aumentato in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con Cyramza più docetaxel rispetto ai pazienti trattati con placebo più docetaxel (22,9% vs. 13,6%, p<0,001). L'analisi primaria della QoL ha mostrato, in entrambi i bracci di trattamento, lo stesso tempo al deterioramento dei sintomi secondo la Lung Cancer Symptom Scale (LCSS).

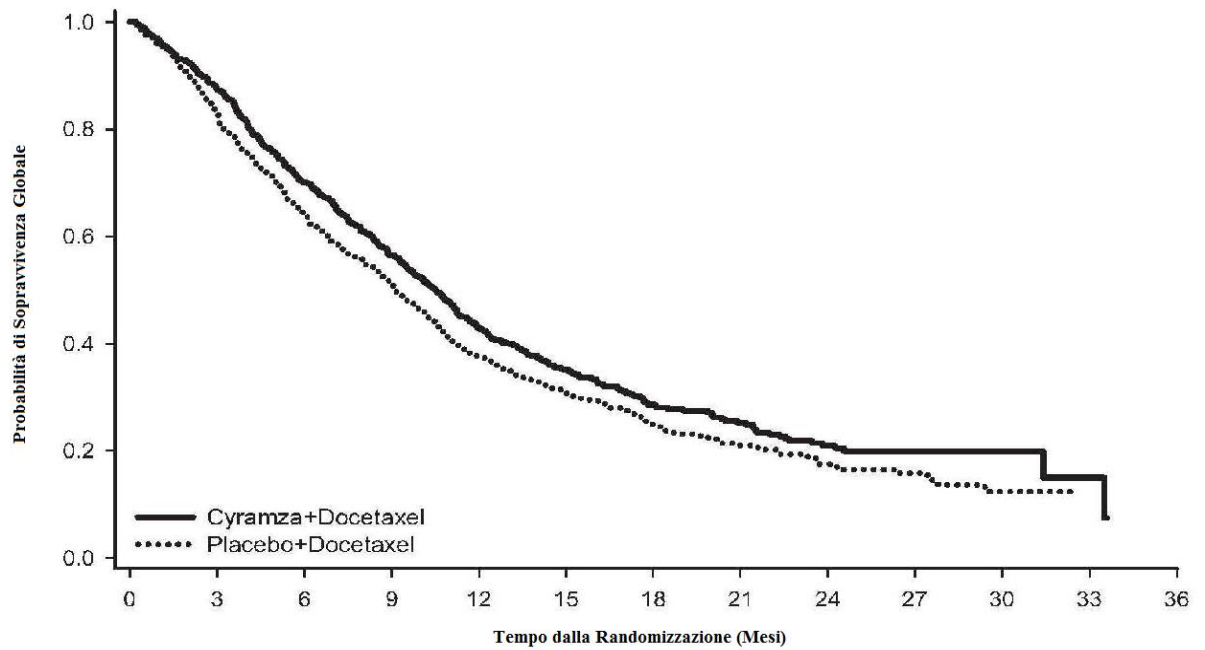
Un notevole miglioramento è stato osservato in importanti sottogruppi per la PFS e per la OS (ramucirumab più docetaxel vs. placebo più docetaxel). I risultati del sottogruppo per la OS includevano i seguenti valori: ad istologia non squamosa (HR 0,83; 95% CI: da 0,71 a 0,97; mediana di OS [mOS]: 11,1 vs 9,7 mesi) e ad istologia squamosa (HR 0,88; 95% CI: da 0,69 a 1,13; mOS: 9,5 vs 8,2 mesi); pazienti con terapia di mantenimento precedente (HR 0,69; 95% CI: da 0,51 a 0,93; mOS: 14,4 vs 10,4 mesi); con tempo intercorso dall'inizio della precedente terapia <9 mesi (HR 0,75; 95% CI: da 0,64 a 0,88; mOS: 9,3 vs 7,0 mesi); pazienti di età <65 anni (HR 0,74, 95% CI: da 0,62 a 0,87; mOS: 11,3 vs 8,9 mesi). Nei pazienti che ricevono ramucirumab più docetaxel per il trattamento del NSCLC avanzato con progressione di malattia dopo chemioterapia con platino è stata osservata una tendenza ad una minore efficacia con l'aumentare dell'età (vedere paragrafo 5.1). Nei due bracci di trattamento non sono state osservate differenze di efficacia nei seguenti sottogruppi: pazienti di età ≥65 anni (OS HR 1,10; 95% CI: da 0,89 a 1,36; mOS: 9,2 vs 9,3 mesi, vedere paragrafo 4.4); pazienti precedentemente trattati con taxani (HR 0,81; 95% CI: da 0,62 a 1,07; mOS 10,8 vs 10,4 mesi) e pazienti con tempo intercorso dall'inizio della precedente terapia ≥9 mesi (HR 0,95; 95% CI: da 0,75 a 1,2; mOS: 13,7 vs 13,3 mesi). I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 13.

Tabella 13:- Riepilogo dei dati di efficacia – Popolazione ITT

	Cyramza più docetaxel N=628	Placebo più docetaxel N=625
Sopravvivenza globale, mesi		
Mediana – mesi (95% CI)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Hazard ratio (95% CI)	0,857 (0,751; 0,979)	
Log-rank p-value stratificato	0,024	
Sopravvivenza libera da progressione, mesi		
Mediana (95% CI)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Hazard ratio (95% CI)	0,762 (0,677; 0,859)	
Log-rank p-value stratificato	<0,001	
Tasso di risposta complessivo (CR+PR)		
Tasso - percentuale (95% CI)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
CMH p-value stratificato	<0,001	

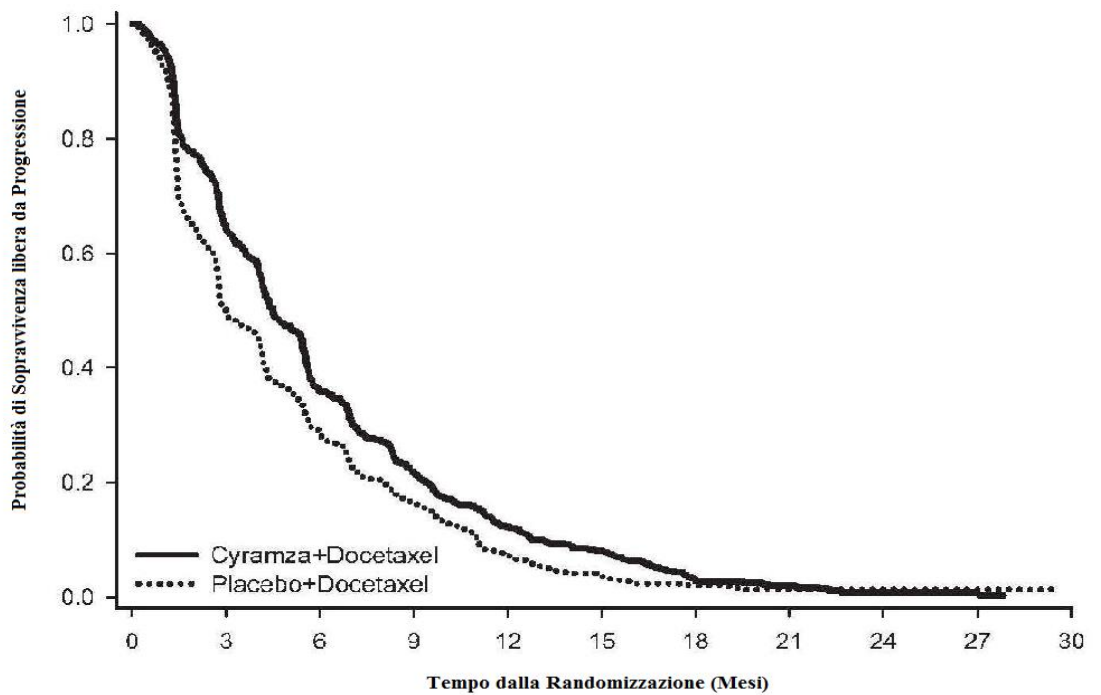
Abbreviazioni: CI=Intervallo di Confidenza; CR=Risposta Completa; PR=Risposta Parziale; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel

Figura 7: Curve Kaplan-Meier della OS per Cyramza più docetaxel verso placebo più docetaxel nello studio REVEL



Numero a Rischio	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Cyramza+Docetaxel	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
Placebo+Docetaxel	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

Figura 8: Curve Kaplan-Meier della PFS per Cyramza più docetaxel verso placebo più docetaxel nello studio REVEL



Numero a Rischio	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Cyramza+Docetaxel	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Placebo+Docetaxel	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0

Carcinoma epatocellulare

REACH-2

REACH-2, uno studio globale, randomizzato in doppio cieco di Cyramza più Best Supportive Care (BSC) contro placebo più BSC, ha randomizzato 292 pazienti (rapporto 2:1) con HCC e livelli di AFP \geq 400 ng/ml al momento dell'entrata nello studio. I pazienti arruolati nello studio erano andati in progressione durante o dopo trattamento con sorafenib oppure erano intolleranti al sorafenib. I pazienti eleggibili al trattamento erano Child Pugh A (punteggio $<$ 7), avevano la clearance della creatinina \geq 60 ml/min, e presentavano un ECOG PS 0 o 1. In aggiunta, i pazienti potevano essere sia Barcellona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadio B e non più trattabili con terapia locoregionale sia BCLC di stadio C. Erano esclusi dallo studio pazienti con metastasi cerebrali, patologia leptomeningea, compressione incontrollata del midollo spinale, una storia di encefalopatia epatica in corso o ascite clinicamente significativa, sanguinamento delle varici di tipo severo nei 3 mesi precedenti il trattamento o varici gastriche o esofagee ad alto rischio di sanguinamento.

L'endpoint primario era la sopravvivenza globale. La soglia di elevati livelli di AFP come requisito per entrare nello studio REACH-2 è stata definita in base ai risultati di sopravvivenza emersi da un'analisi esplorativa di un sottogruppo pre-pianificato dello studio REACH, precedente studio di fase 3 in cui 565 pazienti con HCC sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere Cyramza più BSC o placebo più BSC in seguito a progressione durante o dopo trattamento con Sorafenib.

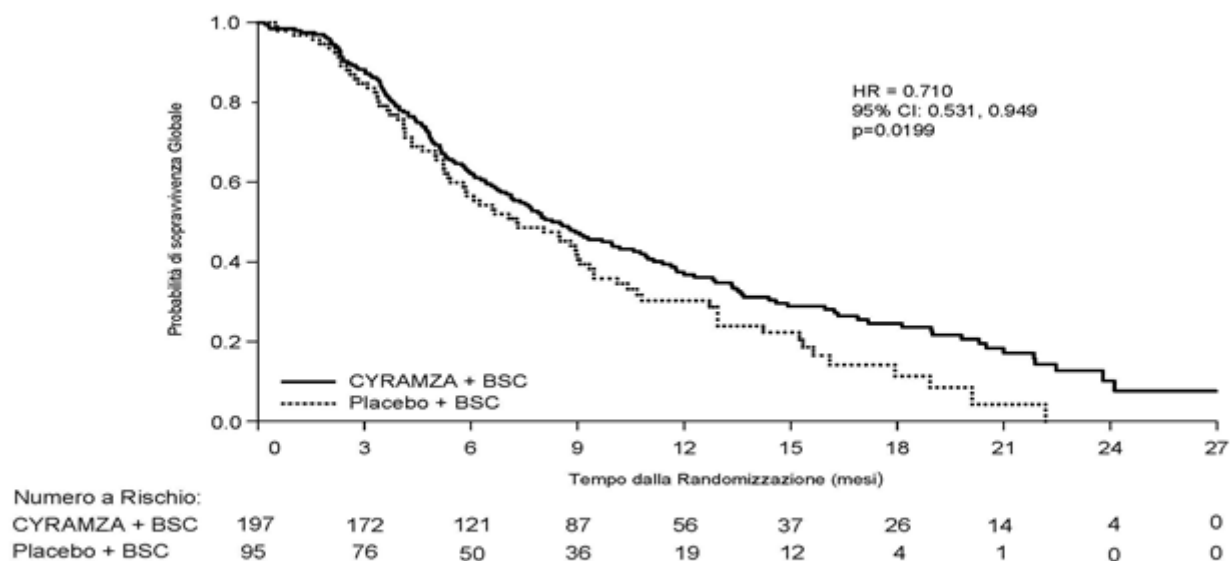
Nello studio REACH-2, i dati demografici dei pazienti al basale e le caratteristiche di patologia erano generalmente ben bilanciate tra i bracci, ad eccezione dei livelli di AFP, più bassi nel braccio placebo. La sopravvivenza globale (OS) è aumentata in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con Cyramza rispetto ai pazienti trattati con placebo (Tabella 14). L'outcome di maggior efficacia nel REACH-2 era supportato anche da un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti trattati con Cyramza rispetto ai pazienti trattati con placebo. L'effetto relativo del trattamento (valutato dall'HR) di Cyramza paragonato a placebo era generalmente consistente in tutti i sottogruppi che includevano età, razza, eziologia della malattia e ragione della sospensione di sorafenib (progressione di malattia vs intolleranza). Nel REACH-2 è stata osservata una rilevante associazione esposizione-efficacia per ramucirumab (si veda sezione 5.2). I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 14 e Figura 9.

Tabella 14: riassunto dei dati di efficacia nello studio REACH-2 – popolazione Intent to treat (ITT)

	Cyramza N=197	Placebo N=95
Sopravvivenza globale, mesi		
Mediana (95% CI)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
Hazard ratio (95% CI)	0,710 (0,531; 0,949)	
Log-rank p-value stratificato	0,0199	
Sopravvivenza libera da progressione, mesi		
Mediana (95% CI)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
Hazard ratio (95% CI)	0,452 (0,339; 0,603)	
Log-rank p-value stratificato	$<$ 0,0001	
Tasso di Risposta Obiettiva (CR + PR)		
ORR % (95% CI)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
p-value	0,1697	

Abbreviazioni: CI = intervallo di confidenza, CR = risposta completa, ORR = tasso di risposta obiettiva PR = risposta parziale

Figura 9: Curva di Kaplan-Meier curva di sopravvivenza globale per Cyramza verso placebo nello studio REACH-2



Pazienti con Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) ≥ 2

I pazienti con punteggio ECOG ≥ 2 sono stati esclusi dagli studi registrativi in tutte le indicazioni, quindi la sicurezza e l'efficacia di Cyramza in questa popolazione di pazienti è sconosciuta.

Immunogenicità

I pazienti nei due studi di fase 3, RAINBOW e REGARD, sono stati valutati in vari momenti del trattamento per la ricerca di anticorpi anti-farmaco (*Anti-Drug Antibodies* –ADAs). I campioni sono stati esaminati su un numero di 956 pazienti: 527 pazienti trattati con ramucirumab e 429 trattati nel braccio di controllo. Undici (2,2%) dei pazienti trattati con ramucirumab e due (0,5%) dei pazienti nel braccio di controllo hanno sviluppato ADAs. Nessuno dei pazienti con ADAs ha avuto esperienza di una IRR.

Nessun paziente ha sviluppato anticorpi neutralizzanti contro ramucirumab. Non ci sono dati sufficienti per valutare gli effetti degli ADAs sull'efficacia o sulla sicurezza di ramucirumab.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency* - EMA) ha previsto l'esonero dall'obbligo di sottomettere i risultati degli studi con Cyramza in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'adenocarcinoma gastrico, nell'adenocarcinoma del colon-retto, nel carcinoma del polmone e nel carcinoma del fegato (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

La sicurezza e la farmacocinetica (PK) di ramucirumab come agente singolo, sono state valutate nello studio I4T-MC-JVDA, uno studio multicentrico, in aperto, di fase 1, in pazienti in età pediatrica e giovani adulti di età compresa tra 1 e 21 anni, per determinare la dose raccomandata per la fase 2 (RP2D). Lo studio consisteva di 2 parti. Nella parte A, ramucirumab è stato somministrato a 23 pazienti con tumori ricorrenti o refrattari non del SNC, alla dose di 8 mg/kg o 12 mg/kg per via endovenosa in 60 minuti ogni 2 settimane. Non è stata raggiunta una massima dose tollerata. La RP2D è stata determinata in 12 mg/kg somministrati ogni 2 settimane. Nella parte B, ramucirumab è stato somministrato alla RP2D a 6 pazienti con tumori del SNC recidivanti o refrattari, per la valutazione della tollerabilità in questa popolazione. Non è stata osservata risposta tumorale né nella parte A né nella B.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Seguendo il dosaggio di 8 mg/kg ogni due settimane, le medie geometriche della C_{min} nel siero di ramucirumab dato come agente singolo nel siero di pazienti con carcinoma gastrico avanzato, prima della quarta e della settima dose sono state, rispettivamente, di 49,5 µg/mL (range di 6,3-228 µg/mL) e di 74,4 µg/mL (range di 13,8-234 µg/mL). Nel siero prelevato da pazienti con HCC, le medie geometriche della C_{min} di ramucirumab prima della somministrazione della seconda, quarta e settima dose erano rispettivamente 23,5 µg/ml (range di 2,9-76,5 µg/ml), 44,1 µg/ml (range di 4,2-137 µg/ml) e 60,2 µg/ml (range di 18,3-123 µg/ml).

Seguendo il dosaggio di 8 mg/kg di ramucirumab ogni 2 settimane in associazione a FOLFIRI, le medie geometriche della C_{min} di ramucirumab prima della somministrazione della terza e quinta dose sono state, rispettivamente, di 46,3 µg/mL (range di 7,7-119 µg/mL) e di 65,1 µg/mL (range di 14,5-205 µg/mL), nel siero prelevato da pazienti affetti da mCRC.

Seguendo il dosaggio di 10 mg/kg di ramucirumab ogni 3 settimane, le medie geometriche della C_{min} di ramucirumab dato in associazione a docetaxel prima della somministrazione della terza e quinta dose sono state, rispettivamente, di 28,3 µg/mL (range di 2,5-108 µg/mL) e di 38,4 µg/mL (range di 3,1-128 µg/mL), nel siero prelevato da pazienti affetti da NSCLC.

Seguendo il dosaggio di 10 mg/kg di ramucirumab ogni 2 settimane, le medie geometriche della C_{min} di ramucirumab dato in associazione con erlotinib prima della somministrazione della quarta e settima dose sono state rispettivamente 68,5 µg/ml (range di 20,3-142 µg/ml) e 85,7 µg/ml (range di 36,0-197 µg/ml), nel siero prelevato da pazienti affetti da NSCLC.

Assorbimento

Cyramza viene somministrato come infusione endovenosa. Non sono stati condotti altri studi con altre modalità di somministrazione.

Distribuzione

Basato su un approccio farmacocinetico della popolazione (PopPK), il volume medio di distribuzione [coefficiente di variazione % (CV%)] allo stato stazionario per ramucirumab è stato 5,4 L (15%).

Biotrasformazione

Il metabolismo di ramucirumab non è stato studiato. Gli anticorpi vengono eliminati principalmente dalle reazioni cataboliche.

Eliminazione

Basato sul PopPK, la clearance media (CV%) di ramucirumab è stata 0,015 L/ora (30%) e l'emivita media è stata 14 giorni (20%).

Tempo- e dose-dipendenza

Non c'è stata alcuna chiara deviazione dalla proporzionalità tra la dose e la farmacocinetica di ramucirumab dai 6 mg/kg ai 20 mg/kg. Un tasso di accumulo di 1,5 è stato osservato per ramucirumab quando somministrato ogni due settimane. Sulla base delle simulazioni fatte utilizzando il modello PopPK, lo stato stazionario sarebbe stato raggiunto a partire dalla sesta dose.

Anziani

Sulla base del modello di PopPK, non sono state osservate differenze significative nell'esposizione a ramucirumab nei pazienti con età ≥ 65 anni con rispetto a quelli di età < 65 anni.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali per valutare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di ramucirumab. Sulla base del modello di PopPK, l'esposizione a ramucirumab è stata simile in pazienti con compromissione renale di grado lieve [clearance della creatinina (CrCl) ≥ 60 a < 90 mL/min], di grado moderato (CrCl ≥ 30 a < 60 mL/min) o con compromissione renale grave (CrCl 15-

29 mL/min) rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali per valutare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di ramucirumab. Sulla base del modello di PopPK, l'esposizione a ramucirumab è stata simile in pazienti con compromissione epatica di grado lieve [bilirubina totale $\geq 1,0$ - $1,5$ il limite superiore di normalità (ULN) e qualunque valore di AST o di bilirubina totale $\leq 1,0$ ULN e $\text{AST} > \text{ULN}$] o con compromissione epatica di grado moderato (bilirubina totale $> 1,5$ - $3,0$ ULN e qualunque valore di AST) rispetto ai pazienti con funzionalità epatica nella norma (bilirubina totale e $\text{AST} \leq \text{ULN}$). Ramucirumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave (bilirubina totale $> 3,0$ ULN e qualunque valore di AST).

Popolazione pediatrica

L'esposizione a ramucirumab in pazienti pediatrici e giovani adulti (bambini >12 mesi e <21 anni) con tumori solidi refrattari, inclusi tumori del SNC dopo una dose singola o dosi multiple da 8 mg/kg o 12 mg/kg era simile all'esposizione ottenuta nei pazienti adulti. Inoltre, l'esposizione a ramucirumab dopo la dose di 12 mg/kg era simile nella fascia di età da >12 mesi a <21 anni.

Altre popolazioni speciali

Sulla base del modello di PopPK, per le seguenti covariate non è stato riscontrato un impatto sulla distribuzione di ramucirumab: età, sesso, etnia, livelli sierici di albumina. Questi ed altri fattori esaminati avevano un effetto inferiore al 20 % sulla disponibilità di ramucirumab. Il peso corporeo è considerato una significativa co-variata della farmacocinetica di ramucirumab a supporto del dosaggio basato sul peso corporeo.

Correlazione tra esposizione e risposta:

Efficacia

Mediante studi registrativi l'analisi della correlazione tra esposizione e risposta ha indicato che l'efficacia era correlata con l'esposizione a ramucirumab. L'efficacia, misurata dall'incremento in OS era associata ad un intervallo crescente di esposizione a ramucirumab determinato da un dosaggio di ramucirumab pari a 8 mg/kg ogni 2 settimane e pari a 10 mg/kg ogni 3 settimane. Nel carcinoma gastrico avanzato, nel NSCLC con progressione di malattia dopo chemioterapia a base di platino e nel mCRC ad un incremento di esposizione a ramucirumab era associato anche un miglioramento della PFS.

Nello studio REACH-2 per l'HCC, è stata osservata un'associazione esposizione-efficacia rilevante per ramucirumab mostrando che solo pazienti con esposizione sopra la mediana manifestavano un miglioramento dell'OS in confronto al placebo e, queste relazioni di esposizione efficacia si mantenevano anche dopo tentativi di aggiustamento di altri fattori prognostici. È stato osservato un effetto del trattamento sulla PFS per tutti i livelli di esposizione per ramucirumab 8 mg/kg somministrato ogni 2 settimane. Un tale tipo di relazione non è stato osservato nello studio RELAY per il NSCLC con ramucirumab alla dose di 10 mg/kg più erlotinib somministrato ogni 2 settimane.

Sicurezza

Nello studio RAINBOW, le incidenze di ipertensione, neutropenia e leucopenia di Grado ≥ 3 sono risultate aumentate con una maggiore esposizione a ramucirumab.

Nello studio RAISE, l'incidenza di neutropenia di Grado ≥ 3 era aumentata con una maggiore esposizione a ramucirumab.

Nello studio RELAY, non è stata identificata una relazione tra sicurezza ed esposizione per gli endpoints di sicurezza selezionati, includendo ipertensione di grado ≥ 3 , diarrea, proteinuria e dermatite acneiforme.

Nello studio REVEL, l'incidenza di neutropenia febbrile e di ipertensione di Grado ≥ 3 è risultata aumentata con una maggiore esposizione a ramucirumab.

Nei dati aggregati degli studi REACH-2 e REACH (pazienti con alfa fetoproteina ≥ 400 ng/ml), l'incidenza dell'ipertensione di Grado ≥ 3 era aumentata con una più alta esposizione a ramucirumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi animali per testare la potenziale carcinogenicità o tossicità genetica di ramucirumab.

Gli organi bersaglio identificati in studi di tossicità su scimmie cynomolgus sottoposte a dosi ripetute erano rene (glomerulonefriti), osso (ispessimento e anormale ossificazione endocondrale della cartilagine di accrescimento epifisaria) e organi riproduttivi femminili (riduzione del peso delle ovaie e dell'utero). Un grado minimo di infiammazione e/o infiltrazione di cellule mononucleate è stato riscontrato in diversi organi.

Non sono stati condotti studi per la valutazione della tossicità riproduttiva legata ramucirumab, tuttavia, modelli animali collegano angiogenesi, VEGF e VEGF Recettore 2 agli aspetti critici della riproduzione femminile, sviluppo embrio-fetale, e lo sviluppo postnatale. Sulla base del meccanismo d'azione di ramucirumab, è probabile che quest'ultimo inibisca l'angiogenesi e provochi effetti negativi sulla fertilità (ovulazione), lo sviluppo della placenta, feti in via di sviluppo e lo sviluppo postnatale in modelli animali.

Una singola dose di ramucirumab non ha compromesso la cicatrizzazione delle ferite nelle scimmie su cui era stata seguita una modalità incisionale a tutto spessore.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina monocloridrato
Sodio cloruro
Glicina (E640)
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Cyramza non deve essere somministrato o miscelato con soluzioni di destrosio.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso
3 anni.

Dopo diluizione

Se preparate come indicato, le soluzioni per infusione di Cyramza non contengono conservanti antimicrobici.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso di Cyramza è stata dimostrata per 24 ore a temperature tra 2°C e 8°C o per 4 ore a 25°C in una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è da ritenersi responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima e durante l'uso che normalmente non devono superare le 24 ore a temperature tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml di soluzione contenuti in un flaconcino (vetro Tipo I) con chiusura in gomma clorobutilica, un sigillo in alluminio ed un cappuccio in polipropilene.

50 ml di soluzione contenuti in un flaconcino (vetro Tipo I) con chiusura in gomma clorobutilica, un sigillo in alluminio ed un cappuccio in polipropilene.

Confezione da 1 flaconcino da 10 mL.

Confezione da 2 flaconcini da 10 mL.

Confezione da 1 flaconcino da 50 mL.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non agitare il flaconcino.

Preparare la soluzione per infusione usando una tecnica asettica per assicurare la sterilità della soluzione preparata.

Ogni flaconcino è solo monouso. Prima della diluizione, controllare il contenuto dei flaconcini per la presenza di particolato e segni di un'alterazione del colore (il concentrato per soluzione per infusione deve apparire da chiaro a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo, senza la presenza di particelle visibili). Se viene identificata la presenza di particelle o di un'alterazione del colore, gettare via il flaconcino.

Calcolare la dose e il volume di ramucirumab necessari per preparare la soluzione per infusione. I flaconcini contengono sia 100 mg o 500 mg come soluzione di ramucirumab da 10 mg/mL. Usare solo il sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile come diluente.

In caso di utilizzo di contenitore per infusione endovenosa preriempito

In base al volume calcolato di ramucirumab, togliere il volume corrispondente della soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) dal contenitore per infusione endovenosa preriempito da 250 mL. Trasferire asetticamente il volume calcolato di ramucirumab al contenitore per infusione endovenosa. Il volume totale finale nel contenitore deve essere di 250 mL. Il contenitore deve essere delicatamente capovolto per assicurare una adeguata miscelazione. Non congelare o agitare la soluzione per infusione. Non diluire con altre soluzioni o co-somministrare per infusione con altri elettroliti o medicinali.

In caso di utilizzo di contenitore per infusione endovenosa vuoto

Trasferire asetticamente il volume calcolato di ramucirumab in un contenitore per infusione endovenosa vuoto. Aggiungere una quantità sufficiente di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) al

contenitore per rendere il volume totale di 250 mL. Il contenitore deve essere capovolto delicatamente per assicurare una adeguata miscelazione. Non congelare o agitare la soluzione per infusione. Non diluire con altre soluzioni o co-somministrare per infusione con altri elettroliti o medicinali.

I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particolato prima della somministrazione. Se viene identificata la presenza di particolato, gettare via la soluzione per infusione.

Gettare via qualsiasi porzione non utilizzata di ramucirumab rimasta nel flaconcino, in quanto il medicinale non contiene conservanti antimicrobici.

Somministrare mediante pompa per infusione. Deve essere usata una linea di infusione separata con un filtro “*protein sparing*” di 0,22 micron e la linea deve essere lavata con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) al termine dell'infusione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/957/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Dicembre 2014
Data dell'ultimo rinnovo: 26 Settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del principio attivo biologico

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive,
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
STATI UNITI

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Irlanda

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO – Flaconcino da 10 ml****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cyramza 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Ramucirumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Un ml di concentrato contiene 10 mg di ramucirumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina monocloridrato, sodio cloruro, glicina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

100 mg/10 ml
1 flaoncino
2 flaoncini

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Solo per monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/957/001 – 1 flaconcino da 10 ml

EU/1/14/957/002 – 2 flaconcini da 10 ml

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLAONCINO – Flaoncino da 10 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Cyramza 10 mg/ml concentrato sterile
ramucirumab
Per uso endovenoso dopo diluizione.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

100 mg/10 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO – Flaconcino da 50 ml****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cyramza 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Ramucirumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Un ml di concentrato contiene 10 mg di ramucirumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina monoclorigrato, sodio cloruro, glicina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Si faccia riferimento al foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

500 mg/50 ml
1 flaoncino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Solo per monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/957/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLAONCINO – Flaoncino da 50 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Cyramza 10 mg/ml concentrato sterile
ramucirumab
Per uso endovenoso dopo diluizione.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

500 mg/50 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Cyramza 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione ramucirumab

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Cyramza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Cyramza
3. Come prendere Cyramza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cyramza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Cyramza e a cosa serve

Cyramza è un medicinale per il cancro che contiene il principio attivo ramucirumab, che è un anticorpo monoclonale. Questo è una proteina specializzata in grado di riconoscere e legarsi ad un'altra proteina presente sui vasi sanguigni e chiamato 'recettore 2 del VEGF'. Questo recettore è necessario per lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni. Per crescere, il cancro ha bisogno di nuovi vasi sanguigni per lo sviluppo. Legandosi al 'recettore 2 del VEGF' e bloccandolo, il medicinale interrompe l'afflusso di sangue alle cellule tumorali.

Cyramza è somministrato in associazione a paclitaxel, un altro medicinale antitumorale, per il trattamento del carcinoma avanzato dello stomaco (o del carcinoma della giunzione tra esofago e stomaco) negli adulti in cui la malattia è peggiorata dopo trattamento con altri medicinali antitumorali.

Cyramza è usato per il trattamento del carcinoma avanzato dello stomaco (o del carcinoma della giunzione tra esofago e stomaco) negli adulti in cui la malattia è peggiorata dopo trattamento con altri medicinali antitumorali e per i quali il trattamento con Cyramza in associazione a paclitaxel non è adatto.

Cyramza è usato per trattare i carcinomi in stadio avanzato del colon o del retto (parti dell'intestino crasso) negli adulti. Viene somministrato insieme ad altri medicinali chiamati 'chemioterapia FOLFIRI', includenti '5-fluorouracile', 'acido folinico' e 'irinotecan'.

Cyramza è somministrato in associazione con erlotinib, un altro medicinale antitumorale, come prima terapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma del polmone avanzato non a piccole cellule quando le cellule cancerogene hanno avuto specifici cambiamenti (mutazioni) nel gene del recettore del fattore di crescita dell'epidermide.

Cyramza è somministrato in associazione a docetaxel, un altro medicinale antitumorale, per il trattamento del carcinoma del polmone in stadio avanzato in pazienti adulti in cui la malattia è progredita dopo trattamento con altri medicinali antitumorali.

Cyramza è utilizzato per trattare il carcinoma del fegato avanzato o che non può essere rimosso chirurgicamente, negli adulti che sono stati precedentemente trattati con un altro farmaco antitumorale (sorafenib) e che hanno un elevato livello di una particolare proteina nel sangue (alfa fetoproteina).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Cyramza

Non prenda Cyramza

- se è allergico a ramucirumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se c'è una evidenza ai raggi X che il carcinoma del polmone presenta una cavitazione o un'escavazione al suo interno o se il carcinoma del polmone è situato vicino ai principali vasi sanguigni.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere **prima** di prendere Cyramza se lei:

- presenta una qualsiasi condizione che aumenta il rischio di sanguinamento. Inoltre informi il medico se sta assumendo altri medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento o che interferiscono con la capacità di coagulazione del sangue. In tali casi, il medico effettuerà regolari esami del sangue per monitorare il rischio di sanguinamento.
- presenta un carcinoma epatico e ha avuto una precedente emorragia dovuta all'allargamento delle vene nel canale alimentare (esofago) o ha la pressione sanguigna elevata nella vena porta che trasporta il sangue dall'intestino e dalla milza al fegato.
- ha un carcinoma al polmone ed ha avuto di recente sanguinamento nel polmone (ha emissione di sangue rosso vivo tossendo) o sta regolarmente assumendo medicinali anti-infiammatori non steroidei, o medicinali che interferiscono con la capacità di coagulazione del sangue.
- ha una pressione del sangue elevata. Cyramza può aumentare l'incidenza di pressione del sangue elevata. Prima di iniziare il trattamento con Cyramza, il medico si assicurerà che, nel caso presenti già una pressione del sangue elevata, questa sia tenuta sotto controllo prima di iniziare il trattamento con Cyramza. Il medico controllerà la pressione del sangue e, se necessario, regolerà l'assunzione del medicinale per la pressione del sangue durante il trattamento con Cyramza. Può essere necessario sospendere temporaneamente il trattamento con Cyramza fino a quando la pressione del sangue è controllata con i medicinali, o sospenderlo in maniera permanente se la pressione del sangue non può essere adeguatamente controllata.
- se ha o ha avuto un aneurisma (dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno.
- ha programmato di sottoporsi ad un intervento chirurgico, ha avuto di recente un intervento chirurgico o ha avuto una scarsa guarigione della ferita dopo l'intervento chirurgico. Cyramza può aumentare il rischio di problemi con la guarigione della ferita. Non deve ricevere Cyramza per almeno 4 settimane prima di sottoporsi ad un intervento chirurgico programmato e il medico deciderà quando ricominciare il trattamento. Se ha una ferita che si rimargina molto lentamente durante il trattamento, la dose di Cyramza sarà sospesa fino a quando la ferita è completamente guarita.
- ha una grave malattia del fegato ("cirrosi") e condizioni associate, come ad esempio un eccessivo accumulo di liquido nell'addome ("ascite"). Il medico discuterà con lei se i potenziali benefici del trattamento sono ritenuti superiori ai potenziali rischi. Se ha un carcinoma del fegato il suo medico la monitorerà per segni e sintomi di confusione e/o disorientamento associati a problemi cronici del fegato e interromperà il trattamento con Cyramza se lei sviluppa questi segni e sintomi.
- ha gravi problemi ai reni. Sono disponibili dati limitati sull'uso di Cyramza in pazienti con una grave compromissione della funzione renale.

Si rivolga **immediatamente** al medico o all'infermiere se una delle seguenti situazioni si applica a voi (o non ne siete sicuri) **durante il trattamento** con Cyramza **o in qualsiasi momento successivamente**:

- **Ostruzione delle arterie causata da un coagulo di sangue** ('eventi tromboembolici arteriosi'): Cyramza può causare la formazione di coaguli di sangue nelle arterie. I coaguli di sangue arterioso possono portare a gravi condizioni, tra cui l'infarto o l'ictus. I sintomi di un infarto possono includere dolore e senso di pesantezza al torace. I sintomi di un ictus possono includere un intorpidimento improvviso o una debolezza al braccio, alla gamba ed al viso, una sensazione di confusione, una difficoltà a parlare od a capire gli altri, una improvvisa difficoltà a camminare o una perdita di equilibrio o di coordinazione o vertigini improvvise. Cyramza verrà sospeso in modo permanente se si sviluppa un coagulo di sangue nelle arterie.
- **Un foro nella parete intestinale** ('perforazione gastrointestinale'): Cyramza può aumentare il rischio di sviluppare un foro nella parete intestinale. I sintomi includono forte dolore addominale, malessere (vomito), febbre o brividi. Cyramza verrà sospeso in modo permanente se compare un foro nella parete intestinale.
- **Grave sanguinamento**: Cyramza può aumentare il rischio di grave sanguinamento. I sintomi possono comprendere: estrema stanchezza, debolezza, vertigine o cambiamenti nel colore delle feci. Cyramza verrà sospeso in modo permanente se si manifesta un grave sanguinamento.
- **Reazioni correlate all'infusione**: reazioni correlate all'infusione possono verificarsi durante il trattamento, perché Cyramza viene somministrato per infusione endovenosa tramite flebo (vedere paragrafo 3). Il medico o l'infermiere controlleranno gli effetti indesiderati durante l'infusione. I sintomi possono comprendere: aumento della tensione muscolare, mal di schiena, dolore toracico e/o costrizione toracica, brividi, vampate, difficoltà di respirazione, respiro sibilante e sensazione di formicolio o di intorpidimento alle mani o ai piedi. Nei casi più gravi, i sintomi possono includere respiro affannoso causato dal restringimento delle vie respiratorie, battito cardiaco accelerato e sensazione di svenimento. Cyramza verrà sospeso in modo permanente se si manifesta una grave reazione correlata all'infusione.
- **Una condizione rara ma grave del cervello** chiamata "sindrome da encefalopatia posteriore reversibile" o "PRES": Cyramza può aumentare il rischio di sviluppare questa condizione cerebrale. I sintomi possono includere attacchi (convulsioni), mal di testa, sensazione di malessere (nausea), malessere (vomito), cecità o ridotti livelli di coscienza, con o senza pressione elevata. Cyramza sarà interrotto se lei manifesta questa condizione cerebrale.
- **Insufficienza cardiaca**: Cyramza, quando somministrato in combinazione con chemioterapia o erlotinib, può aumentare il rischio di insufficienza cardiaca. I sintomi possono includere debolezza e stanchezza, gonfiore e accumulo di liquidi nei polmoni che possono causare mancanza di respiro. I suoi sintomi saranno valutati e potrebbe essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con Cyramza.
- **Connessioni simil-tubulari o passaggi anomali nell'organismo** ('fistola'): Cyramza può aumentare il rischio di connessioni simil-tubulari o passaggi anomali nell'organismo tra organi interni e cute o altri tessuti. Cyramza verrà sospeso in modo permanente se si sviluppa una fistola.
- **Test delle urine anormale** ('proteinuria'): Cyramza può aumentare il rischio di sviluppare o peggiorare livelli anormali di proteine nelle urine. Il trattamento con Cyramza può avere bisogno di essere temporaneamente sospeso fino a quando i livelli di proteine nelle urine diminuiscono e quindi il trattamento può essere ripreso con una dose più bassa, o interrotto in modo permanente se il livello di proteine nelle urine non si riduce in modo sufficiente.
- **Infiammazione della bocca** ('stomatite'): Cyramza, quando somministrato in associazione alla chemioterapia, può aumentare il rischio di sviluppare una infiammazione della bocca. I sintomi possono comprendere una sensazione di bruciore in bocca, ulcerazione, presenza di vescicole o gonfiore. Il medico può prescrivere un trattamento per aiutarla con questi sintomi.
- **Febbre o infezione**: Durante il trattamento si può sviluppare una temperatura di 38°C o superiore (poiché potrebbe avere meno globuli bianchi del normale, che è molto comune). I sintomi possono

includere sudorazione o altri segni di infezione, come mal di testa, dolore agli arti o diminuzione dell'appetito. L'infezione (sepsi) può essere grave e potrebbe portare a morte.

- **Soggetti anziani con carcinoma del polmone:** Il medico valuterà con attenzione il trattamento più appropriato per lei.

Bambini e adolescenti

Cyramza non deve essere somministrato a pazienti di età inferiore ai 18 anni, perché non ci sono informazioni su come funziona in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Cyramza

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo include i medicinali ottenuti senza prescrizione medica e quelli a base di erbe.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Prima di iniziare il trattamento è necessario informare il medico se è in corso una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Deve evitare di essere in gravidanza mentre sta prendendo questo medicinale e per almeno 3 mesi dopo aver preso l'ultima dose di Cyramza. Parli con il medico su quali siano le migliori misure di contraccezione per lei.

Dato che Cyramza inibisce lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni, può diminuire la probabilità di avere o di mantenere una gravidanza. Esso può anche causare danni al nascituro. Non deve usare questo medicinale durante la gravidanza. Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Cyramza, il medico discuterà con lei se il beneficio del trattamento è superiore a qualsiasi possibile rischio per lei o per il nascituro.

Non è noto se il medicinale passi nel latte materno e potrebbe nuocere ad un bambino allattato al seno. Pertanto, si raccomanda di non allattare con latte materno il bambino durante il trattamento con Cyramza e per almeno i 3 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Cyramza non altera o altera in modo trascurabile la sua capacità di guidare e di usare macchinari. Se compaiono sintomi che influiscono sulla capacità di concentrazione e di reazione, non guidi o utilizzi macchinari fino a quando l'effetto scompare.

Cyramza contiene sodio

Ogni flaconcino da 10 mL contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè essenzialmente 'senza sodio'. Ogni flaconcino da 50 mL contiene approssimativamente 85 mg di sodio (il componente principale del sale da cucina). Questo equivale approssimativamente al 4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come usare Cyramza

Questo trattamento per il cancro verrà somministrato da un medico o un infermiere.

Dosaggio e frequenza di somministrazione

La quantità corretta di Cyramza necessaria per trattare la malattia verrà calcolata dal medico o dal farmacista ospedaliero e dipende dal peso corporeo.

La dose raccomandata di Cyramza per il trattamento del carcinoma dello stomaco, per il trattamento del carcinoma in stadio avanzato del colon o del retto e per il trattamento del carcinoma epatico è 8 mg per chilogrammo di peso corporeo una volta ogni 2 settimane.

La dose raccomandata di Cyramza per il trattamento del carcinoma del polmone è 10 mg per chilogrammo di peso corporeo una volta ogni 2 settimane quando somministrata in combinazione con erlotinib o una volta ogni 3 settimane quando somministrata in combinazione con docetaxel.

Il numero delle infusioni che riceverà dipende da come risponderà al trattamento. Il medico discuterà di questo con lei.

Premedicazione

Prima di ricevere Cyramza possono esserle stati prescritti altri medicinali per ridurre il rischio di una reazione correlata all'infusione. Se si verifica una reazione correlata all'infusione durante la terapia con Cyramza, le sarà data una premedicazione per tutte le infusioni successive.

Aggiustamenti della dose

Durante ogni infusione, il medico o l'infermiere verificheranno la comparsa di effetti indesiderati.

Se si verifica una reazione correlata all'infusione durante il trattamento, il tempo di infusione sarà aumentato per la restante parte della stessa e per tutte le infusioni successive.

La quantità di proteine nelle urine sarà controllata regolarmente durante il trattamento. A seconda del livello della proteina misurata, Cyramza può essere temporaneamente sospeso. Una volta che il livello di proteine nelle urine è diminuito fino a un certo valore, il trattamento può essere ripreso con una dose più bassa.

Modo e via di somministrazione

Cyramza è un concentrato per soluzione per infusione (chiamato anche "concentrato sterile"). Prima dell'uso, un farmacista ospedaliero, un infermiere o un medico avranno diluito il contenuto del flaconcino con sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Questo medicinale viene somministrato per infusione tramite flebo per un periodo di circa 60 minuti.

Il trattamento con Cyramza sarà temporaneamente sospeso se:

- si verifica un aumento della pressione del sangue, fino a quando questa non è controllata con un medicinale anti-ipertensivo;
- si verificano problemi con la guarigione della ferita, fino a quando la ferita è guarita;
- si sottoporrà ad un intervento chirurgico programmato, quattro settimane prima dell'intervento chirurgico.

Il trattamento con Cyramza sarà definitivamente sospeso se:

- compare un coagulo di sangue nelle arterie
- compare un foro nella parete intestinale
- si verifica un episodio di grave sanguinamento
- si verifica una grave reazione correlata all'infusione
- si verifica un aumento della pressione sanguigna che non può essere controllato con un medicinale
- si ha un passaggio nelle urine di una maggiore quantità di proteine o se si sviluppa una grave malattia renale (sindrome nefrosica)
- si sviluppano nell'organismo connessioni simil-tubulari o passaggi anomali tra organi interni e cute o altri tessuti (fistole)
- compare confusione e/o disorientamento associati a problemi cronici del fegato
- peggioramento delle funzioni renali (nel contesto della disfunzione del fegato)

Se riceve Cyramza in associazione con paclitaxel o docetaxel

Anche paclitaxel e docetaxel sono somministrati mediante flebo in una vena (per infusione endovenosa) in un periodo di circa 60 minuti. Se sta ricevendo Cyramza in associazione a paclitaxel o a docetaxel nello stesso giorno, Cyramza sarà somministrato per primo.

La quantità di paclitaxel o di docetaxel necessaria dipende dall'area della superficie corporea. Il medico o il farmacista ospedaliero calcolerà l'area della superficie corporea misurando l'altezza ed il peso e stabilirà quale sia la dose corretta.

La dose raccomandata di paclitaxel è 80 mg per ogni metro quadrato (m²) di superficie corporea da somministrare una volta alla settimana per 3 settimane, seguite da 1 settimana senza trattamento.

La dose raccomandata di docetaxel è 75 mg per ogni m² di superficie corporea da somministrare una volta ogni 3 settimane. Se è originario dell'Est asiatico, è possibile che riceva una dose iniziale ridotta di docetaxel di 60 mg per ogni m² di superficie corporea da somministrare una volta ogni 3 settimane.

Prima che le venga somministrata una infusione di paclitaxel, dovranno essere effettuati esami del sangue per verificare che la conta delle cellule del sangue sia abbastanza alta e che il fegato stia funzionando bene. Leggere il foglio illustrativo di paclitaxel o di docetaxel per ulteriori informazioni.

Quando riceve Cyramza in associazione a FOLFIRI

La chemioterapia FOLFIRI è somministrata per infusione endovenosa, dopo aver terminato l'infusione di Cyramza. Leggere i fogli illustrativi degli altri medicinali che fanno parte del trattamento, per vedere se questi sono adatti per lei. Se non è sicuro, chieda al medico, al farmacista o all'infermiere se esiste un qualunque motivo per cui non possa utilizzare questi medicinali.

Quando riceve Cyramza in combinazione con erlotinib

Per favore legga il foglio illustrativo di erlotinib per informazioni su erlotinib e per verificare se sia adatto per lei.

Se lei non è certo, chieda al suo medico, farmacista o infermiera se ci sono altre ragioni per cui lei non può usare erlotinib.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi **immediatamente** il medico se si verifica uno dei seguenti gravi effetti indesiderati che sono stati osservati durante il trattamento con Cyramza (vedere anche **Cosa deve sapere prima di prendere Cyramza**):

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- **foro nella parete intestinale:** si tratta di un perforazione che si sviluppa nella parete dello stomaco, dell'intestino tenue o dell'intestino crasso. I sintomi includono grave dolore addominale, malessere (vomito), febbre o brividi.
- **grave sanguinamento a livello intestinale:** i sintomi possono includere estrema stanchezza, debolezza, vertigine o cambiamenti nel colore delle feci.
- **coaguli di sangue nelle arterie:** i coaguli di sangue arterioso possono portare ad infarto o ad ictus. I sintomi di un infarto possono includere dolore e senso di pesantezza al torace. I sintomi di un ictus possono includere un intorpidimento improvviso o una debolezza al braccio, alla gamba ed al viso, una sensazione di confusione, una difficoltà a parlare od a capire gli altri, un'improvvisa difficoltà a camminare o una perdita di equilibrio o di coordinazione o vertigini improvvise.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1000):

- **una condizione del cervello** chiamata sindrome da encefalopatia posteriore reversibile: i sintomi possono includere attacchi (convulsioni), mal di testa, sensazione di malessere (nausea), malessere (vomito), cecità o ridotti livelli di coscienza, con o senza pressione sanguigna elevata.

Informi il medico se si verifica uno dei seguenti altri effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10):

- sensazione di stanchezza o di debolezza
- basso numero di globuli bianchi nel sangue (può aumentare il rischio di infezione)
- infezioni
- diarrea
- perdita di capelli
- sanguinamento dal naso
- infiammazione della mucosa della bocca

- pressione sanguigna elevata
- riduzione nelle cellule rosse del sangue che possono dare pallore della pelle
- gonfiore alle mani, ai piedi ed alle gambe causato dalla ritenzione di liquidi
- basso numero di piastrine (cellule del sangue che intervengono nella coagulazione del sangue)
- dolore addominale
- proteine nelle urine (alterazione dell'esame delle urine)
- mal di testa
- infiammazione delle membrane mucose, come quelle del tratto digerente e respiratorio

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- febbre accompagnata da bassi livelli nella conta dei globuli bianchi nel sangue
- bassi livelli di una specifica proteina chiamata albumina
- reazioni correlate all'infusione
- rash cutaneo
- rossore, gonfiore, intorpidimento/formicolio o dolore e/o desquamazione della pelle nelle mani e/o nei piedi (chiamata sindrome mano-piede)
- raucedine
- sanguinamento nei polmoni
- bassi livelli di sodio nel sangue (iponatremia), che può causare stanchezza e confusione o spasmo muscolare
- sanguinamento delle gengive
- confusione e/o disorientamento nei pazienti con problemi cronici al fegato
- blocco intestinale; i sintomi possono includere costipazione e dolore addominale
- tiroide sottoattiva che può causare stanchezza o aumento di peso (ipotiroidismo)
- crescita anomala dei vasi sanguigni
- grave infezione (sepsi)
- bassi livelli di potassio nel sangue (ipopotassiemia), che può causare debolezza muscolare, spasmo o alterazione del ritmo cardiaco

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100):

- una condizione cardiaca in cui il muscolo cardiaco non pompa il sangue come dovrebbe, causando mancanza di respiro e gonfiore a gambe e piedi

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 paziente su 1000):

- coagulazione anomala nei piccoli vasi sanguigni

Non noti (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili):

- Dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose).

Cyramza può causare alterazioni dei test di laboratorio. Come risulta dagli effetti indesiderati sopra elencati, questi sono: basso numero di globuli bianchi; basso numero di piastrine; bassi livelli di albumina, di potassio o di sodio nel sangue; presenza di proteine nelle urine.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Cyramza

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C–8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare od agitare la soluzione per infusione. Non somministrare la soluzione se nota la presenza di particolato o segni di alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Cyramza

- Il principio attivo è ramucirumab. Un mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di ramucirumab.
- Ogni flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di ramucirumab.
- Ogni flaconcino da 50 mL contiene 500 mg di ramucirumab.
- Gli altri componenti sono istidina, istidina monoclorigrato, sodio cloruro, glicina (E640), polisorbato 80 (E433) and acqua per preparazioni iniettabili (vedere sezione 2 "Cyramza contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di Cyramza e contenuto della confezione

Il concentrato per soluzione per infusione (chiamato concentrato sterile) è una soluzione che appare da chiara a leggermente opalescente e da incolore a leggermente gialla, in un flaconcino di vetro con chiusura in gomma.

Cyramza è disponibile in confezioni da:

- 1 flaconcino da 10 mL
- 2 flaconcini da 10 mL
- 1 flaconcino da 50 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Paesi Bassi

Produttore:

Lilly, S.A.

Avda de la Industria, 30

Alcobendas

28108 Madrid

Spagna

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Non agitare il flaconcino.

Preparare la soluzione per infusione usando una tecnica asettica per assicurare la sterilità della soluzione preparata.

Ogni flaconcino è solo monouso. Prima della diluizione, controllare il contenuto dei flaconcini per la presenza di particolato e segni di alterazione del colore (il concentrato per soluzione per infusione deve apparire da chiaro a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo, senza la presenza di particelle visibili). Se viene identificata la presenza di particelle o di alterazione del colore, gettare via il flaconcino.

Calcolare la dose e il volume di ramucirumab necessari per preparare la soluzione per infusione. I flaconcini contengono 100 mg o 500 mg come soluzione di ramucirumab da 10 mg/mL. Usare solo il sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile come diluente.

In caso di utilizzo di contenitore per infusione endovenosa preriempito

In base al volume calcolato di ramucirumab, togliere il volume corrispondente della soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) dal contenitore per infusione endovenosa preriempito da 250 mL. Trasferire asetticamente il volume calcolato di ramucirumab al contenitore per infusione endovenosa. Il volume totale finale nel contenitore deve essere di 250 mL. Il contenitore deve essere delicatamente capovolto per assicurare una adeguata miscelazione. NON CONGELARE O AGITARE la soluzione per infusione. NON diluire con altre soluzioni o co-somministrare per infusione con altri elettroliti o medicinali.

In caso di utilizzo di contenitore per infusione endovenosa vuoto

Trasferire asetticamente il volume calcolato di ramucirumab in un contenitore per infusione endovenosa vuoto. Aggiungere una quantità sufficiente di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) al contenitore per rendere il volume totale di 250 mL. Il contenitore deve essere delicatamente capovolto per assicurare una adeguata miscelazione. NON CONGELARE O AGITARE la soluzione per infusione. NON diluire con altre soluzioni o co-somministrare per infusione con altri elettroliti o medicinali.

Dopo diluizione e preparazione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima e durante l'uso che normalmente non devono superare le 24 ore a temperature tra 2°C e 8°C.

I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particolato prima della somministrazione. Se viene identificata la presenza di particolato, gettare via la soluzione per infusione.

Gettare via qualsiasi porzione non utilizzata di ramucirumab rimasta nel flaconcino, in quanto il medicinale non contiene conservanti antimicrobici.

Somministrare mediante pompa per infusione. Deve essere usata una linea di infusione separata con un filtro "protein sparing" di 0,22 micron e la linea deve essere lavata con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) al termine dell'infusione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.