



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX2019-91266879-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX2019-91266879-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSAL ARGENTINA solicita la autorización de nueva indicación, nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CYRAMZA / RAMUCIRUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSION INTRAVENOSA, aprobada por Certificado N° 58.365.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 150/92.

Que en el IF-2019-110260295-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízanse a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSAL ARGENTINA la nueva

indicación, nuevos prospecto e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada CYRAMZA / RAMUCIRUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSION INTRAVENOSA, aprobada por Certificado N° 58.365, según lo consignado en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2019-113877294-APN-DECBR#ANMAT; el que deberá ser anexado al certificado de autorización correspondiente.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2020-00023212-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2020-00023202-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX2019-91266879-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.02.07 12:58:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.02.07 12:58:35 -03:00

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSAL ARGENTINA la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 58.365 de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial/ Genérico/s: CYRAMZA / RAMUCIRUMAB

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE PARA PERFUSION INTRAVENOSA

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
INDICACION	Disposición ANMAT N° 4691/17	Carcinoma hepatocelular: Cyramza en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o no resecable que tienen una alfafetoproteína sérica (AFP) \geq 400 mg/ml y que han sido previamente tratados con sorafenib. (Además de lo autorizado hasta el momento de la presente Disposición)

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

EX-2019-91266879-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 2019-91266879 ANEXO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.31 13:07:31 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.31 13:07:31 -03:00

(Proyecto de Prospecto)

CYRAMZA®
RAMUCIRUMAB
(Origen ADN recombinante)
100 mg/10 mL
10 mg/mL
Solución Inyectable
Para perfusión intravenosa

CYRAMZA®
RAMUCIRUMAB
(Origen ADN recombinante)
500 mg/50 mL
10 mg/mL
Solución Inyectable
Para perfusión intravenosa

Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense.

DESCRIPCIÓN

CYRAMZA® (ramucirumab) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante que se une específicamente al receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular. CYRAMZA® tiene un peso molecular aproximado de 147 kDa. CYRAMZA® se produce en células NS0 de mamíferos modificadas genéticamente.

CYRAMZA® es una solución inyectable estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente e incolora a ligeramente amarilla sin partículas visibles para perfusión intravenosa una vez diluida y preparada. CYRAMZA® se presenta en una concentración de 10 mg/mL en viales unidos de 100 mg (10 mL) o 500 mg (50 mL).

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada mL de CYRAMZA® contiene:

Ramucirumab.....	10 mg
Glicina.....	9,98 mg
L-Histidina.....	0,65 mg
Monoclorhidrato de L-Histidina.....	1,22 mg
Polisorbato 80.....	0,10 mg
Cloruro de sodio.....	4,38 mg
Agua para inyección.....	c.s.p. 1 mL

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

L01XC21: Agentes antineoplásicos: Anticuerpos monoclonales.

INDICACIONES

Cáncer gástrico

CYRAMZA® en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina .

CYRAMZA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino o fluoropirimidina, para quienes el tratamiento en combinación con paclitaxel no es apropiado .

Cáncer colorrectal

CYRAMZA® en combinación con FOLFIRI (irinotecán, ácido folínico y 5-fluorouracilo), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (metastatic colorectal cancer, mCRC, por sus siglas en inglés) con progresión de la enfermedad durante o tras terapia previa con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina.

Cáncer de pulmón no microcítico

CYRAMZA® en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino.

Carcinoma hepatocelular

Cyramza en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o no resecable que tienen una alfafetoproteína sérica (AFP) \geq 400 ng/ml y que han sido previamente tratados con sorafenib.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con ramucirumab se debe iniciar y estar bajo la supervisión de médicos con experiencia en oncología.

Posología

Cáncer gástrico y adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (gastro-oesophageal junction, GEJ por sus siglas en inglés)

CYRAMZA® en combinación con paclitaxel

La dosis recomendada de ramucirumab es de 8 mg/kg los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días, antes de la perfusión de paclitaxel. La dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg/m² administrado por perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. Antes de cada perfusión de paclitaxel se debe realizar un hemograma completo y bioquímica sanguínea al paciente para evaluar la función hepática. En la Tabla 1 se muestran los criterios que se deben cumplir antes de cada perfusión con paclitaxel.

Tabla 1: Criterios que se deben cumplir antes de cada administración de paclitaxel

	Criterios
Neutrófilos	Día 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Días 8 y 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Plaquetas	Día 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Días 8 y 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirrubina	$\leq 1,5$ veces el valor del límite superior de la normalidad (<i>upper limit of normal value, ULN</i>)
Aspartato aminotransferasa (AST) /Alanina aminotransferasa (ALT)	Sin metástasis hepática: ALT/AST $\leq 3 \times$ ULN Con metástasis hepática: ALT/AST $\leq 5 \times$ ULN

CYRAMZA® como agente único

La dosis recomendada de ramucirumab como agente único es de 8 mg/kg cada 2 semanas.

Cáncer colorrectal

La dosis recomendada de ramucirumab es 8 mg/kg cada 2 semanas administrada por perfusión intravenosa antes de la administración de FOLFIRI. Antes de la quimioterapia, se debe realizar un hemograma completo al paciente. En la Tabla 2 se muestran los criterios que se deben cumplir antes de la administración de FOLFIRI.

Tabla 2: Criterios que se deben cumplir antes de la administración de FOLFIRI

	Criterios
Neutrófilos	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	$\geq 100 \times 10^9/l$
Toxicidad gastrointestinal relacionada con la quimioterapia	\leq Grado 1 (criterios de terminología frecuente para reacciones adversas en cáncer del Instituto Nacional del Cáncer, <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [NCI CTCAE] por sus siglas en inglés)

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

La dosis recomendada de ramucirumab es 10 mg/kg el día 1 de un ciclo de 21 días, antes de la perfusión de docetaxel. La dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² administrada por perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos el día 1 de un ciclo de 21 días. Para pacientes de Asia Oriental, se debe considerar empezar con una dosis reducida de docetaxel de 60 mg/m² el día 1 de un ciclo de 21 días.

Consultar la información de producto (ficha técnica) de docetaxel para consejos de dosificación específicos.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

La dosis recomendada de ramucirumab como agente único es 8 mg/kg cada 2 semanas.

Prueba de alfafetoproteína (AFP) en CHC

Se deben seleccionar los pacientes con CHC en base a una concentración de AFP sérica ≥ 400 ng/ml determinado por un test de AFP validado previo al tratamiento con ramucirumab.

Duración del tratamiento

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.

Medicación previa

Antes de la perfusión de ramucirumab, se recomienda administrar al paciente un antagonista de histamina H1 (p.ej. difenhidramina) como medicación previa. Si un paciente presenta reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1 o 2, debe recibir medicación previa en todas las perfusiones posteriores. Se debe administrar dexametasona (o equivalente) si un paciente presenta una segunda reacción relacionada con la perfusión (*infusion relates reactions*, IRR) de Grado 1 o 2; e luego, para las siguientes perfusiones se deben utilizar como medicación previa los siguientes medicamentos o equivalentes: un antagonista de histamina H1 intravenoso (por ejemplo difenhidramina clorhidrato), paracetamol y dexametasona.

Ver la información de producto de paclitaxel, de los componentes de FOLFIRI y de docetaxel según proceda, para sus requerimientos sobre medicación previa e información adicional.

Ajuste de dosis para ramucirumab

Reacciones relacionadas con la perfusión

Si el paciente experimenta una IRR de Grado 1 o 2, la velocidad de perfusión de ramucirumab se debe reducir en un 50% así como en todas las perfusiones posteriores. En caso de IRR de Grado 3 o 4, se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab de forma inmediata y permanente.

Hipertensión

Antes de cada administración de ramucirumab, se debe controlar y tratar la tensión arterial según indicación clínica correspondiente. En caso de hipertensión grave, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente hasta que se controle con medicación. En caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada de forma segura con antihipertensivos, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente.

Proteinuria

Durante el tratamiento con ramucirumab se debe controlar el desarrollo o empeoramiento de la proteinuria en el paciente. Si los niveles de proteína en orina son $\geq 2+$ en una tira reactiva de orina, se debe recoger una muestra de orina de 24 horas. El tratamiento con ramucirumab debe interrumpirse temporalmente en caso de niveles de proteína en orina ≥ 2 g/24 horas. Una vez que los niveles de proteínas en orina se hayan restablecido a valores < 2 g/24 horas, se debe reiniciar el tratamiento con una dosis reducida (ver Tabla 3). Si reaparecen niveles de proteína en orina ≥ 2 g/24 horas, se recomienda una segunda reducción de la dosis (ver Tabla 3).

Si el nivel de proteinuria es > 3 g/24 horas o existe síndrome nefrótico, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente.

Tabla 3: Reducciones de dosis de Ramucirumab debido a proteinuria

Dosis de ramucirumab inicial:	Primera reducción de la dosis a:	Segunda reducción de la dosis a:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Cirugía programada o dificultad en la curación de heridas

Se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab temporalmente durante al menos 4 semanas previas a una cirugía programada. Si existen complicaciones en la curación de las heridas, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente hasta que la herida esté completamente curada.

El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir permanentemente en los casos de:

Enfermedad tromboembólica arterial grave.

Perforaciones gastrointestinales.

Hemorragias graves: hemorragias Grado 3 o 4 según NCI CTCAE.

Desarrollo espontáneo de fistulas.

Encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal

Ajuste de dosis de paclitaxel

Se deben aplicar reducciones de dosis de paclitaxel en función del grado de toxicidad del paciente. Para toxicidad hematológica Grado 4 según NCI CTCAE o toxicidad no hematológica relacionada con paclitaxel de Grado 3, se recomienda reducir la dosis de paclitaxel en 10 mg/m^2 para todos los ciclos posteriores. Si la toxicidad persiste o es recurrente, se recomienda realizar una segunda reducción adicional de la dosis de 10 mg/m^2 .

Ajuste de dosis de FOLFIRI

En el caso de toxicidades específicas, pueden aplicarse reducciones de dosis de los componentes individuales de FOLFIRI. Las modificaciones de las dosis de cada componente de FOLFIRI se deben aplicar de forma independiente y se muestran en la Tabla 4. La Tabla 5 muestra más información sobre retrasos de la administración o reducciones de dosis de los componentes de FOLFIRI para el siguiente ciclo basándose en el grado máximo de las reacciones adversas específicas.

Tabla 4: Reducciones de dosis de FOLFIRI

Componente ^a de FOLFIRI	Nivel de dosis			
	Dosis inicial	-1	-2	-3
Irinotecán	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU en bolo	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU en perfusión	2.400 mg/m ² durante 46-48 horas	2.000 mg/m ² durante 46-48 horas	1.600 mg/m ² durante 46-48 horas	1.200 mg/m ² durante 46-48 horas

^a5-FU = 5-fluorouracilo.

Tabla 5: Modificaciones de la dosis de los componentes de FOLFIRI debido a RAMs (reacciones adversas a medicamentos) específicas

RAM	Grado según NCI CTCAE	Modificación de la dosis el día 1 del ciclo siguiente tras la RAM	
Diarrea	2	Si la diarrea se ha recuperado a Grado ≤ 1 , reducir 5-FU 1 nivel de dosis. En el caso de diarreas recurrentes de Grado 2, reducir 5-FU e irinotecán 1 nivel de dosis.	
	3	Si la diarrea se ha recuperado a Grado ≤ 1 , reducir 5-FU e irinotecán 1 nivel de dosis.	
	4	Si la diarrea se ha recuperado a Grado ≤ 1 , reducir 5-FU e irinotecán 2 niveles de dosis. Si la diarrea no se ha resuelto de Grado 4 a Grado ≤ 1 , posponer la administración de 5-FU e irinotecán durante un máximo de 28* días hasta que se resuelva a Grado ≤ 1	
Neutropenia o Trombocitopenia		<u>Se cumplen los criterios hematológicos de la Tabla 2</u>	<u>No se cumplen los criterios hematológicos de la Tabla 2</u>
	2	No hay modificación de la dosis.	Reducción 5-FU e irinotecán 1 nivel de dosis.
	3	Reducción de 5-FU e irinotecán 1 nivel de dosis.	Posponer la administración de 5-FU e irinotecán durante un máximo de 28 días hasta que se resuelva a Grado ≤ 1 , después reducir 5-FU e irinotecán 1 nivel de dosis.
	4	Reducción 5-FU e irinotecán 2 niveles de dosis.	Retrasar la administración de 5-FU e irinotecán durante un máximo de 28* días hasta que se resuelva a Grado ≤ 1 , después reducir 5-FU e irinotecán 2 niveles de dosis.
Estomatitis/ Mucositis	2	Si la estomatitis/mucositis se ha recuperado a Grado ≤ 1 , reducir 5-FU 1 nivel de dosis. En el caso de estomatitis recurrente de Grado 2, reducir 5-FU 2 niveles de dosis.	
	3	Si la estomatitis/mucositis se ha recuperado a Grado ≤ 1 , reducir 5-FU 1 nivel de dosis. Si la mucositis/estomatitis de Grado 3 no se resuelve a Grado ≤ 1 , retrasar la administración de 5-FU durante un máximo de 28* días hasta resolución a Grado ≤ 1 , después reducir 5-FU 2 niveles de dosis.	
	4	Posponer la administración de 5-FU durante un máximo de 28* días hasta resolución a Grado ≤ 1 , después reducir 5-FU 2 niveles de dosis.	
Neutropenia febril		<u>Se cumplen los criterios hematológicos de la Tabla 2 y la fiebre desaparece</u>	<u>No se cumplen los criterios hematológicos de la Tabla 2 y la fiebre desaparece</u>

		Reducir 5-FU e irinotecán 2 niveles de dosis	Retrasar la administración de 5-FU e irinotecán durante un máximo de 28* días hasta que se resuelva a Grado ≤ 1 , después reducir 5-FU e irinotecán 2 niveles de dosis. Valorar el uso de factor estimulante de colonias antes del siguiente ciclo.
--	--	--	--

*El periodo de 28 días comienza el día 1 del ciclo siguiente a la RAM

Ajuste de dosis de docetaxel

Las reducciones de dosis de docetaxel se pueden aplicar basándose en el grado de toxicidad que ha presentado el paciente. El tratamiento con docetaxel se debe posponer hasta que la toxicidad se haya resuelto, en aquellos pacientes que durante el tratamiento presenten neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de 1 semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas u otras toxicidades Grado 3 o 4 no hematológicas. Se recomienda reducir la dosis de docetaxel en 10 mg/m² para el resto de ciclos. Se recomienda una segunda reducción en 15 mg/m² si las toxicidades persisten o son recurrentes. En este caso, los pacientes de Asia Oriental con una dosis de inicio de 60 mg/m² deben interrumpir el tratamiento con docetaxel.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos pivotaes no han mostrado suficiente evidencia de que los pacientes de 65 años o mayores tengan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas comparando con los pacientes menores de 65 años. No se recomienda reducción de la dosis.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios específicos con CYRAMZA® en pacientes con insuficiencia renal. Los datos clínicos sugieren que no se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o insuficiencia renal grave. No se recomienda reducir la dosis.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios específicos con CYRAMZA® en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos clínicos indican que no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos sobre la administración de ramucirumab en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda reducir la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CYRAMZA® en niños y adolescentes (< 18 años). No se dispone de datos.

No existe una recomendación de uso específica para ramucirumab en la población pediátrica para la indicación de cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma gastroesofágico, adenocarcinoma de colon y recto, carcinoma de pulmón, y carcinoma hepatocelular.

Forma de administración

Tras dilución, CYRAMZA® se administra en perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos. No se debe administrar en bolo intravenoso o inyección rápida. Para alcanzar la duración de perfusión requerida de 60 minutos aproximadamente, la velocidad de perfusión máxima no debe exceder los 25 mg/minuto; en caso contrario la duración de la perfusión debe ser incrementada. Durante la perfusión, los pacientes deben ser monitorizados ante la posible aparición de signos de reacciones relacionadas con la perfusión, así como se debe asegurar la disponibilidad de un equipo de reanimación adecuado.

INSTRUCCIONES DE DILUCION, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

No agitar el vial.

Preparar la solución para perfusión usando técnicas asépticas para garantizar la esterilidad de la disolución preparada.

Cada vial es para un solo uso. Antes de la dilución se debe comprobar el contenido de los viales para detectar la posible existencia de partículas o cambios de color (el concentrado para solución para perfusión debe ser de transparente a ligeramente opalescente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo sin partículas visibles). Si se identifican partículas o alteraciones del color, el vial se debe descartar.

Calcular la dosis y el volumen de ramucirumab necesarios para preparar la solución para perfusión. Los viales contienen 100 mg o 500 mg en solución a 10 mg/ml de ramucirumab. Utilizar únicamente como diluyente cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

En caso de uso de un envase precargado para perfusión intravenosa

Según el volumen de ramucirumab calculado, retirar el volumen correspondiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) del envase precargado de 250 ml para perfusión intravenosa.

El paso del volumen de ramucirumab calculado al envase para perfusión intravenosa se debe realizar asépticamente. El volumen total final del envase debe ser 250 ml. El envase se debe invertir cuidadosamente para garantizar una mezcla adecuada. NO CONGELAR NI AGITAR la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones o coperfundir con otros medicamentos o electrolitos.

En caso de uso de un envase vacío para perfusión intravenosa

El paso de volumen de ramucirumab calculado al envase para perfusión intravenosa vacío se debe realizar asépticamente. Añadir una cantidad suficiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) al envase para alcanzar un volumen total de 250 ml. El envase se debe invertir cuidadosamente para garantizar una mezcla adecuada. NO CONGELAR NI AGITAR. NO diluir con otras soluciones o coperfundir con otros medicamentos o electrolitos.

Los medicamentos de administración parenteral, se deben examinar visualmente antes de la administración para descartar la presencia de partículas. Si se identifican partículas, el vial se debe descartar.

Desechar cualquier porción de ramucirumab remanente en el vial dado que el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos.

Administrar a través de una bomba de perfusión. Se debe utilizar una vía de perfusión separada con un filtro de entrada de baja unión a proteínas de 0,22 micrones para la perfusión y al finalizar la perfusión se debe lavar la vía con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula Cualitativa*.

Para pacientes con CPNM, ramucirumab está contraindicado donde haya cavitación del tumor o afectación tumoral de los grandes vasos sanguíneos.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Enfermedad tromboembólica arterial

En los ensayos clínicos se han notificado casos graves, ocasionalmente mortales, de Enfermedad Tromboembólica Arterial (*Arterial thromboembolic events*, ATEs) incluyendo infarto de miocardio, parada cardíaca, accidente cerebrovascular e isquemia cerebral. Ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente en aquellos pacientes que presenten ATE grave.

Perforaciones gastrointestinales

Ramucirumab es un tratamiento antiangiogénico y puede aumentar el riesgo de perforaciones gastrointestinales. Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con ramucirumab. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente en pacientes que presenten perforaciones gastrointestinales.

Hemorragia grave

Ramucirumab es un tratamiento antiangiogénico y puede aumentar el riesgo de hemorragia grave. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente en aquellos pacientes que presenten hemorragia de Grado 3 o 4. En aquellos pacientes con enfermedades que predispongan al sangrado y en aquellos tratados con anticoagulantes u otros medicamentos que incrementan el riesgo hemorrágico se deben monitorizar los parámetros de hemograma y coagulación. Para pacientes con CHC con evidencia de hipertensión portal o antecedentes de sangrado de varices esofágicas, se debe realizar un cribado y tratar las várices esofágicas con el tratamiento adecuado antes de empezar el tratamiento con ramucirumab.

En pacientes con cáncer gástrico tratados con ramucirumab en combinación con paclitaxel y en pacientes con mCRC tratados con ramucirumab en combinación con FOLFIRI, se han notificado hemorragias gastrointestinales graves incluyendo casos mortales.

Hemorragia pulmonar en CPNM

Los pacientes con histología escamosa tienen un riesgo mayor de desarrollar hemorragia pulmonar grave, sin embargo, en el estudio REVEL en pacientes tratados con ramucirumab con histología escamosa, no se observó un exceso de hemorragia pulmonar Grado 5. En los ensayos clínicos se excluyeron aquellos pacientes con CPNM con hemorragia pulmonar reciente (>2,5 ml o sangre roja brillante) así como pacientes con evidencia basal de cavitación tumoral, independientemente de la histología, o aquellos con evidencia de invasión tumoral o confinamiento de grandes vasos sanguíneos. Los pacientes que recibieron cualquier tipo de tratamiento anticoagulante y/o tratamiento crónico con fármacos antiinflamatorios no esteroideos o agentes antiplaquetarios fueron excluidos del ensayo clínico REVEL en CPNM. Se permitió el uso de Aspirina a dosis de hasta 325 mg/día s).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión en ensayos clínicos con ramucirumab. La mayoría de los casos ocurrieron durante o tras una primera o segunda perfusión de ramucirumab. Durante la perfusión, los pacientes deben ser monitorizados ante la posible aparición de signos o síntomas de hipersensibilidad. Estos incluyeron temblores, espasmos/dolor de espalda, dolor y/u opresión torácica, escalofríos, rubor, disnea, sibilancias, hipoxia y parestesias. En casos graves, estos incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular e hipotensión. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma inmediata y permanente en pacientes que presenten IRR de Grado 3 o 4.

Hipertensión

Se notificó un aumento en la incidencia de casos de hipertensión grave en pacientes que recibieron ramucirumab comparado con placebo. En la mayoría de los casos, la hipertensión se manejó utilizando un tratamiento antihipertensivo estándar. Los pacientes con hipertensión no controlada fueron excluidos de los ensayos: no se debe comenzar el tratamiento con ramucirumab en estos pacientes hasta que la hipertensión preexistente se controle. La tensión arterial se debe monitorizar en los pacientes tratados con ramucirumab. En caso de hipertensión grave, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente hasta que se controle con medicación. En caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con antihipertensivos, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente.

Dificultad en la curación de heridas

El impacto de ramucirumab no se ha evaluado en pacientes con heridas no curadas o graves. En un ensayo llevado a cabo en animales, ramucirumab no dificultó la curación de heridas. Sin embargo, dado que ramucirumab es un tratamiento antiangiogénico y puede potencialmente afectar de forma negativa a la curación de heridas, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir durante al menos las 4 semanas previas a una cirugía programada. La decisión de reanudar el tratamiento con ramucirumab tras la intervención quirúrgica debe basarse en el juicio clínico para lograr una adecuada curación de la herida.

Si durante el tratamiento un paciente desarrolla complicaciones en la curación de heridas, ramucirumab se debe interrumpir hasta que la herida esté completamente curada.

Insuficiencia hepática

Ramucirumab se debe utilizar con precaución en pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh B o C), cirrosis con encefalopatía hepática, ascitis debida a la cirrosis clínicamente significativa o síndrome hepatorenal. Existen muy pocos datos de eficacia y seguridad disponibles en estos pacientes. Ramucirumab se debe utilizar únicamente en estos pacientes si se considera que el beneficio potencial del tratamiento, supera el riesgo potencial de progresión a fallo hepático.

En pacientes con CHC, se notificó encefalopatía hepática en una mayor proporción en los pacientes tratados con ramucirumab en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos clínicos y síntomas de encefalopatía hepática. Ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente en caso de encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal.

Fístulas

Los pacientes tratados con CYRAMZA® pueden presentar un riesgo mayor de desarrollar fístulas. Se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab en pacientes que desarrollan una fístula.

Proteinuria

En pacientes que recibieron ramucirumab se notificó un aumento en la incidencia de proteinuria comparado con los que recibieron placebo. Durante el tratamiento con ramucirumab, se debe controlar el desarrollo o empeoramiento de la proteinuria en el paciente. Si los niveles de proteína en orina son $\geq 2+$ en una tira reactiva de orina, se debe recoger una muestra de orina de 24 horas. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente en caso de niveles de proteína en orina ≥ 2 g/24 horas. Una vez que los niveles de proteínas en orina se hayan restablecido a valores < 2 g/24 horas, se debe reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si reaparecen niveles de proteína en orina ≥ 2 g/24 horas, se recomienda una segunda reducción de la dosis. Si el nivel de proteinuria es > 3 g/24 horas o existe síndrome nefrótico, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente.

Estomatitis

Se notificó un aumento de la incidencia de estomatitis en pacientes que recibieron ramucirumab en combinación con quimioterapia comparado con pacientes tratados con placebo más quimioterapia. Si la estomatitis aparece, el tratamiento sintomático se debe instaurar lo antes posible.

Insuficiencia renal

Los datos de seguridad disponibles para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15 a 29 ml/min) tratados con ramucirumab son limitados.

Dietas restrictivas en sodio

Cada vial de 10 ml contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), esto es esencialmente “exento de sodio”.

Cada vial de 50 ml contiene aproximadamente 85 mg de sodio. Esto equivale al 4% de la ingesta máxima diaria de 2 mg de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Pacientes de edad avanzada con CPNM

Se ha observado una tendencia a menor eficacia conforme aumenta la edad del paciente que recibe ramucirumab más docetaxel para el tratamiento de CPNM avanzado con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino.

Antes del comienzo de tratamiento en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar cuidadosamente las comorbilidades, el estado funcional (*performance status*, *PS por sus siglas en inglés*) y la potencial tolerabilidad a la quimioterapia.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han observado interacciones farmacológicas entre ramucirumab y paclitaxel. La farmacocinética de paclitaxel no se vio afectada cuando se administró de forma conjunta con ramucirumab y la farmacocinética de ramucirumab no se vio afectada cuando se administró de forma conjunta con paclitaxel. La farmacocinética de irinotecán y la de su metabolito activo, SN-38, no se vieron afectadas cuando se administró junto con ramucirumab. La farmacocinética de docetaxel no se vio afectada cuando se administró junto con ramucirumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo durante el tratamiento con CYRAMZA® y deben ser informadas del daño potencial al embarazo y al feto. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta los 3 meses posteriores a la última dosis del tratamiento con ramucirumab.

Embarazo

No existen datos del uso de ramucirumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva. La angiogénesis es crítica durante el mantenimiento del embarazo y el desarrollo fetal, por lo que la inhibición de la angiogénesis tras la administración de ramucirumab puede provocar efectos adversos sobre el embarazo, incluyendo al feto. Solo se debe utilizar CYRAMZA® si el beneficio potencial a la madre justifica el riesgo potencial durante el embarazo. Si la paciente llega a quedarse embarazada durante el tratamiento con ramucirumab, se le debe informar del riesgo potencial de mantener el embarazo y del riesgo para el feto. No se recomienda CYRAMZA® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si ramucirumab se excreta en la leche materna. Se espera que la excreción en la leche y la absorción oral sean bajas. Dado que no se puede excluir el riesgo en lactantes, la lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento con CYRAMZA® y durante al menos 3 meses tras la última dosis.

Fertilidad

No existen datos del efecto de ramucirumab sobre la fertilidad humana. Según estudios en animales, se considera probable que la fertilidad en mujeres se pueda ver comprometida durante el tratamiento con ramucirumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconoce la influencia de CYRAMZA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si el paciente sufre síntomas que afectan su capacidad de reacción o su habilidad para concentrarse, se recomienda que no conduzca o utilice máquinas hasta que los efectos disminuyan.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas al tratamiento con ramucirumab (como agente único o en combinación con quimioterapia citotóxica) fueron:

- Perforación gastrointestinal
- Hemorragia gastrointestinal grave
- Enfermedad tromboembólica arterial

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con ramucirumab son: neutropenia, fatiga/astenia, leucopenia, epistaxis, diarrea y estomatitis.

Tabla de reacciones adversas

Las tablas 6 y 7 a continuación describen las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs) de los ensayos clínicos fase III controlados con placebo asociados con ramucirumab utilizados tanto en el tratamiento en monoterapia para cáncer gástrico y CHC, como en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia para el tratamiento del cáncer gástrico, mCRC y CPNM. Las RAMs se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA. La siguiente convención es la utilizada para clasificar su frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAMs se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: RAMs notificadas en pacientes tratados con ramucirumab como monoterapia en estudios fase 3 (REGARD, REACH-2 y REACH pacientes con alfa fetoproteína ≥ 400 ng/ml)

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a	Neutropenia ^a	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipopotasemia ^{a,b} Hiponatremia ^a Hipoalbuminemia ^a	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Encefalopatía hepática ^c	
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,d}	Eventos tromboembólicos arteriales ^a	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ^{a,e} Diarrea	Obstrucción intestinal ^a	Perforación gastrointestinal ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^a	
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{a,f}		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema periférico	Reacciones relacionadas con la perfusión ^a	

^a Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico en lugar de un evento único o un término preferido.

^b Incluye: hipopotasemia y disminución de potasio en sangre.

^c Basado en los estudios REACH-2 y REACH (ramucirumab en monoterapia en CHC). Incluye encefalopatía hepática y coma hepático.

^d Incluye: aumento de la tensión arterial e hipertensión.

^e Incluye: dolor abdominal, dolor en el abdomen inferior, dolor en el abdomen superior y dolor hepático.

^f Incluye un caso de síndrome nefrótico.

Tabla 7: RAMs notificadas en pacientes tratados con ramucirumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos fase 3 (RAINBOW, REVEL y RAISE)

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Sepsis ^{a,b}
Trastornos de la sangre y del	Neutropenia ^a	Neutropenia febril ^d

sistema linfático	Leucopenia ^{a,c} Trombocitopenia ^a	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoalbuminemia ^a Hiponatremia ^a
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,c}	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis Diarrea	Casos de hemorragia gastrointestinal ^{a,f} Perforaciones gastrointestinales ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar ^g
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{a,h}	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga ^{a,i} Inflamación de la mucosa ^d Edema periférico	

^a Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico en lugar de un evento único o un término preferido.

^b Basado en el estudio RAINBOW (ramucirumab más paclitaxel).

^c Basado en el estudio RAINBOW (ramucirumab más paclitaxel). Incluye: leucopenia y recuento de leucocitos disminuido.

^d Basado en el estudio REVEL (ramucirumab más docetaxel).

^e Incluye: aumento de la tensión arterial, hipertensión y miocardiopatía hipertensiva.

^f Basado en el estudio RAINBOW (ramucirumab más paclitaxel) y en el estudio RAISE (ramucirumab más FOLFIRI). Incluye: hemorragia anal, diarrea hemorrágica, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hematoquecia, hemorragia hemorroidal, síndrome Mallory-Weiss, melena, hemorragia esofágica, hemorragia rectal y hemorragia digestiva alta.

^g Basado en el estudio RAISE (ramucirumab más FOLFIRI).

^h Incluye casos de síndrome nefrótico.

ⁱ Basado en el estudio RAINBOW (ramucirumab más paclitaxel) y en el estudio REVEL (ramucirumab más docetaxel). Incluye: fatiga y astenia.

Las reacciones clínicamente relevantes (incluyendo las de Grado ≥ 3) asociadas a terapia antiangiogénica y observadas en pacientes tratados con ramucirumab durante los ensayos clínicos fueron: perforación gastrointestinal, reacciones relacionadas con la perfusión y proteinuria.

Cáncer colorrectal

Ramucirumab en combinación con FOLFIRI

En el estudio RAISE, en pacientes con mCRC tratados con ramucirumab más FOLFIRI, la RAM más frecuente ($\geq 1\%$) que llevó a la interrupción de ramucirumab fue proteinuria (1,5%). Las RAMs más frecuentes ($\geq 1\%$) que llevaron a la interrupción de uno o más componentes de FOLFIRI fueron: neutropenia (12,5%), trombocitopenia (4,2%), diarrea (2,3%) y estomatitis (2,3%). El componente de FOLFIRI interrumpido de forma más frecuente fue 5-FU en bolo.

Reacciones adversas de otras fuentes

Se notificaron RAMs de hemangioma y microangiopatía trombótica en ensayos clínicos con ramucirumab con una frecuencia común (1,5%) y rara (0,03%), respectivamente, y mediante informes pos comercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

INCOMPATIBILIDADES

CYRAMZA® no debe administrarse o mezclarse con soluciones de dextrosa.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección *Instrucciones de Dilución, Manipulación y Eliminación*.

SOBREDOSIS

No existen datos de sobredosis en humanos. En un estudio fase 1, se administró CYRAMZA® hasta 10 mg/kg cada dos semanas sin alcanzar la dosis máxima tolerada. En caso de sobredosis, se debe utilizar un tratamiento sintomático.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El Receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) es el mediador clave de la angiogénesis inducida por el VEGF. Ramucirumab es un anticuerpo humano dirigido a receptores que se une específicamente al Receptor 2 del VEGF bloqueando la unión de los ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. Como resultado, ramucirumab inhibe la activación ligando-dependiente del Receptor 2 de VEGF y sus componentes posteriores de la cascada de señalización, incluyendo las proteínas quinasas activadas por mitógeno p44/p42, la proliferación ligando inducida y la migración de las células endoteliales humanas.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer gástrico:

RAINBOW

RAINBOW es un ensayo clínico global, aleatorizado, doble ciego de CYRAMZA® más paclitaxel frente a placebo más paclitaxel, llevado a cabo en 665 pacientes con cáncer localmente recurrente e irresecable o cáncer gástrico metastásico (incluyendo adenocarcinoma de GEJ) tras quimioterapia con platino y fluoropirimidina, con o sin antraciclinas. La variable primaria fue supervivencia global (*overall survival*, OS) y las variables secundarias incluyeron supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta global (*overall response rate*, ORR). Se requería que los pacientes hubiesen presentado progresión de la enfermedad durante el tratamiento en primera línea o dentro de los 4 meses tras la última dosis del mismo y tuvieran ECOG PS 0-1. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en un ratio 1:1 para recibir CYRAMZA® más paclitaxel (n= 330) o placebo más paclitaxel (n= 335). La aleatorización se estratificó por región geográfica, tiempo a la progresión desde el comienzo del tratamiento en primera línea (< 6 meses frente ≥6 meses) y cuantificación de la enfermedad. Tanto CYRAMZA® 8mg/kg como placebo, fueron administrados por perfusión intravenosa cada 2 semanas (los días 1 y 15) de un ciclo de 28 días.

Paclitaxel 80 mg/ m² se administró por perfusión intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

La mayoría (75%) de los pacientes aleatorizados en el estudio, recibieron previamente una terapia combinada de platino y fluoropirimidina sin antraciclina. El resto (25%), recibieron previamente una terapia combinada de platino y fluoropirimidina con antraciclina. Dos tercios de los pacientes mostraron progresión de la enfermedad, cuando aún se encontraban en tratamiento de primera línea (66,8%). Las características basales demográficas y de la enfermedad estaban globalmente balanceadas entre los brazos del estudio: la mediana de edad fue 61 años; 71% de pacientes

eran hombres; 61% eran caucásicos, 35% asiáticos; ECOG PS fue 0 para el 39% de los pacientes, 1 para el 61%; 81% de los pacientes tenía enfermedad cuantificable y el 79% presentaba cáncer gástrico, 21% presentaba adenocarcinoma de GEJ. La mayoría de los pacientes (76%) había presentado progresión de la enfermedad durante los 6 meses desde el comienzo del tratamiento en primera línea. Para los pacientes tratados con CYRAMZA® más paclitaxel, la mediana de la duración del tratamiento fue de 19 semanas y para pacientes tratados con placebo más paclitaxel, la mediana de duración del tratamiento fue de 12 semanas. La mediana de la intensidad de dosis relativa de CYRAMZA® fue 98,6% y de placebo fue 99,6%. La mediana de la intensidad de dosis relativa de paclitaxel fue 87,7% en el brazo de CYRAMZA® más paclitaxel y 93,2% en el brazo de placebo más paclitaxel. Un porcentaje parecido de pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas: 12% de los pacientes tratados con CYRAMZA® más paclitaxel comparado con el 11% de pacientes tratados con placebo más paclitaxel. En el 47,9% de los pacientes que recibieron CYRAMZA® más paclitaxel se administró un tratamiento anticanceroso sistémico tras la interrupción del tratamiento, frente al 46,0% de los pacientes que recibieron placebo más paclitaxel.

La supervivencia global fue mejorada de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más paclitaxel comparado con aquellos que recibieron placebo más paclitaxel (*Hazard Ratio*, HR 0,807; IC 95%: 0,678 a 0,962; p=0,0169). Hubo un aumento de la mediana de supervivencia de 2,3 meses a favor del brazo de tratamiento de CYRAMZA® más paclitaxel: 9,63 meses en el brazo de CYRAMZA® más paclitaxel y 7,36 meses en el brazo de placebo más paclitaxel. La supervivencia libre de progresión mejoró de forma estadísticamente significativa para los pacientes que recibieron CYRAMZA® más paclitaxel comparada con aquellos que recibieron placebo más paclitaxel (HR 0,635; IC 95% 0,536 a 0,752; p<0,0001). Hubo un aumento en la mediana de SLP de 1,5 meses a favor del brazo de tratamiento de CYRAMZA®: 4,4 meses en el brazo de CYRAMZA® más paclitaxel y 2,9 meses en el brazo de placebo más paclitaxel. La tasa de respuesta objetiva [ORR (respuesta completa (RC) + respuesta parcial (RP))] mejoró de forma significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más paclitaxel comparado con aquellos que recibieron placebo más paclitaxel (Odds ratio 2,140; IC 95%: 1,499 a 3,160; p=0,0001). El ORR en el brazo de CYRAMZA® más paclitaxel fue de 27,9% y 16,1% en el brazo de placebo más paclitaxel. En subgrupos predefinidos según edad, sexo, raza se observaron mejoras de forma consistente en OS y SLP así como en la mayoría de otros subgrupos predefinidos. Los datos de eficacia se muestran en la Tabla 8

Tabla 8 : Resumen de los datos de eficacia- población por Intención de Tratar (ITT)

	CYRAMZA® más paclitaxel N=330	Placebo más paclitaxel N=335
Supervivencia global, meses		
Mediana (IC 95%)	9,6 (8,5, 10,8)	7,4 (6,3, 8,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,807 (0,678, 0,962)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0,0169	
Supervivencia Libre de Progresión, meses		
Mediana (IC 95%)	4,4 (4,2, 5,3)	2,9 (2,8, 3,0)
Hazard ratio (IC 95%)	0,635 (0,536, 0,752)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (RC +RP)		
Valor de la tasa en porcentaje (IC 95%)	27,9 (23,3, 33,0)	16,1 (12,6, 20,4)
Odd ratio	2,140 (1,449, 3,160)	
Valor de p estratificado (CMH)	0,0001	

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza, RC= respuesta completa, RP= respuesta parcial, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de CYRAMZA® más paclitaxel frente a placebo más paclitaxel en RAINBOW

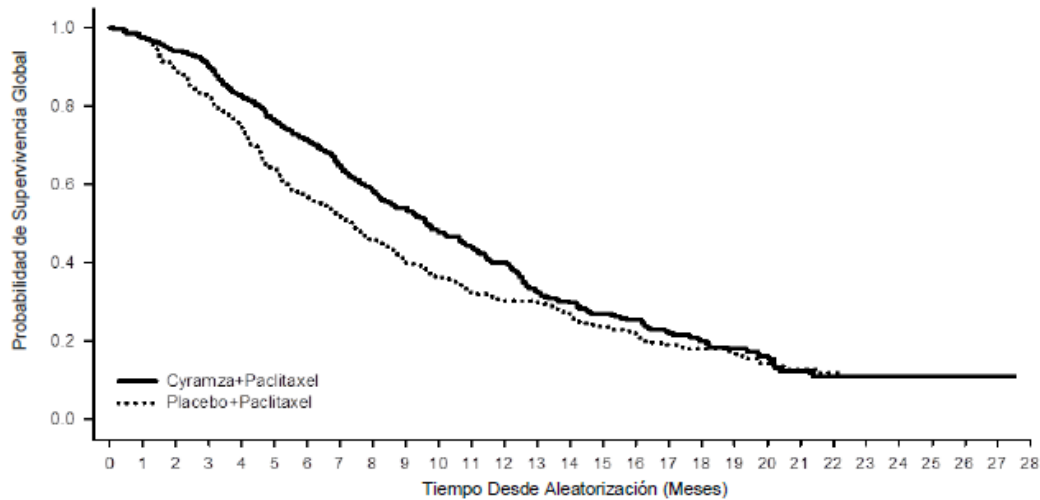
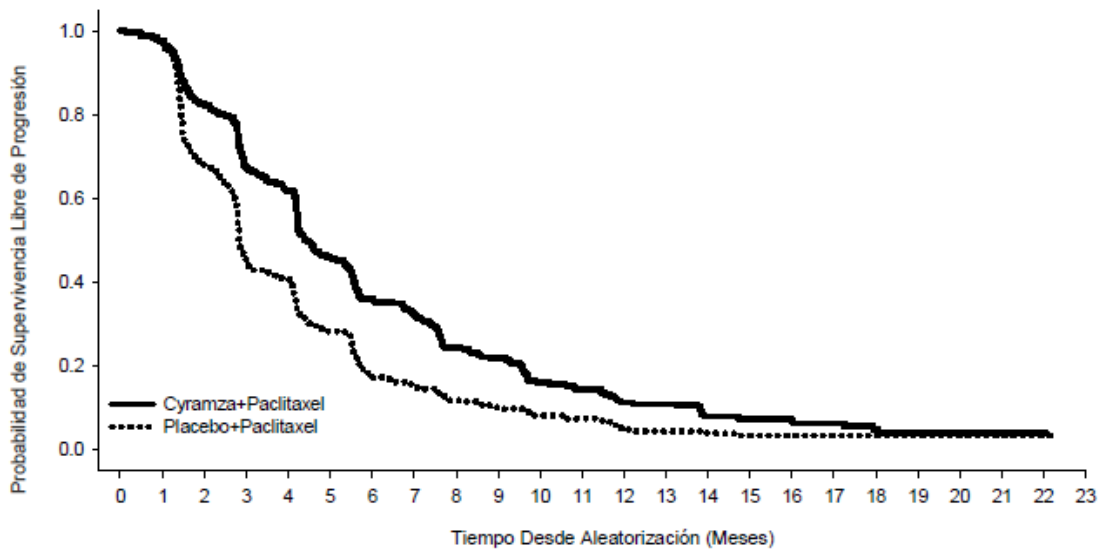


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de CYRAMZA® más paclitaxel frente a placebo más paclitaxel en RAINBOW



REGARD

REGARD es un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, doble ciego de CYRAMZA® más BSC frente a placebo más BSC, llevado a cabo en 355 pacientes con cáncer localmente recurrente e irsecable o cáncer gástrico metastásico (incluyendo adenocarcinoma de GEJ) tras quimioterapia con platino o fluoropirimidina. La variable primaria fue OS y las variables secundarias incluyeron SLP. Se requería que los pacientes hubiesen presentado progresión de la enfermedad durante o dentro de los 4 meses tras la última dosis del tratamiento, en primera línea para la enfermedad metastásica, o durante o dentro de los 6 meses tras la última dosis de la terapia adyuvante y tuvieran ECOG PS 0-1. Para ser incluidos en el estudio, se requería que los pacientes presentaran niveles de bilirrubina total $\leq 1,5\text{mg/dl}$ y AST y ALT ≤ 3 veces ULN, o ≤ 5 veces ULN si existía metástasis hepática.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en un ratio 2:1 para recibir una perfusión intravenosa de CYRAMZA® 8 mg/kg (n= 238) o placebo (n= 117) cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó por pérdida de peso durante los 3 meses anteriores ($\geq 10\%$ frente a $<10\%$), región geográfica y localización del tumor primario (gástrico frente GEJ).

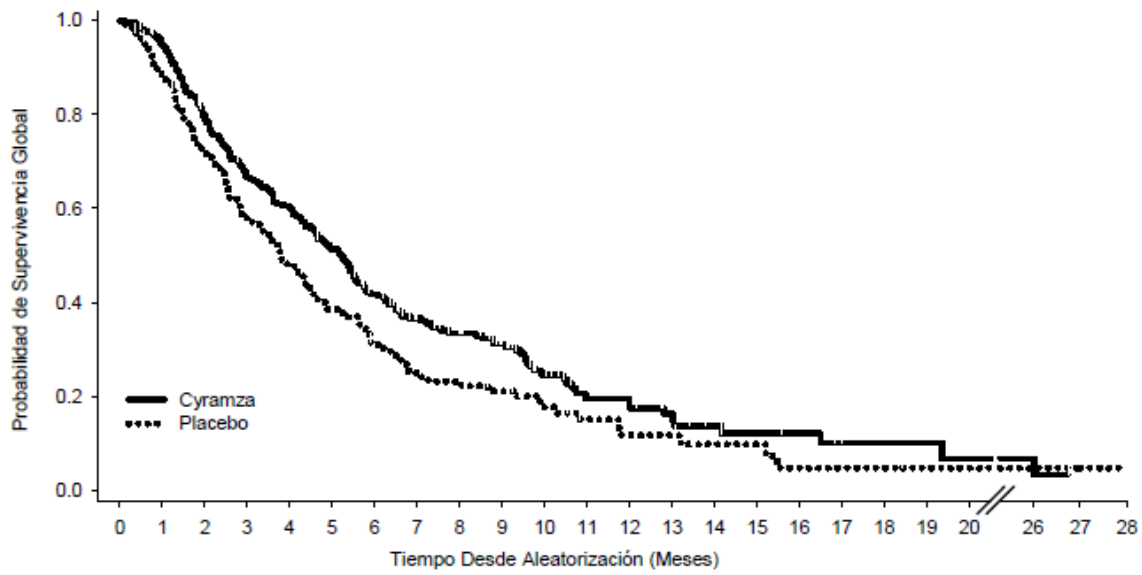
Las características basales demográficas y de la enfermedad estaban balanceadas. ECOG PS fue 1 para el 72% de los pacientes. No se reclutaron en el estudio REGARD pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh B o C. El 11% de los pacientes tratados con CYRAMZA® y el 6% de los pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas. La supervivencia global mejoró de forma estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron CYRAMZA® en comparación con aquéllos que recibieron placebo (HR 0,776; IC 95%: 0,603 a 0,998; $p= 0,0473$), correspondiendo a una reducción del riesgo de muerte del 22% y a un aumento de la mediana de la supervivencia de 5,2 meses para CYRAMZA® y 3,8 meses para placebo. La supervivencia libre de progresión mejoró de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® comparado con aquéllos que recibieron placebo (HR 0,483; IC: 95%: 0,376 a 0,620; $p < 0,0001$), correspondiendo a una reducción del riesgo de progresión o muerte del 52% y a un aumento en la mediana de SLP de 2,1 meses para CYRAMZA® y de 1,3 meses para placebo. En la Tabla 9 se muestran los resultados de eficacia.

Tabla 9 : Resumen de los datos de eficacia – población ITT

	CYRAMZA® N=238	Placebo N=117
Supervivencia Global, meses		
Mediana (IC 95%)	5,2 (4,4, 5,7)	3,8 (2,8, 4,7)
Hazard ratio (IC 95%)	0,776 (0,603, 0,998)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0,0473	
Supervivencia Libre de Progresión, meses		
Mediana (IC 95%)	2,1 (1,5, 2,7)	1,3 (1,3, 1,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,483 (0,376, 0,620)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	<0,0001	
Rango de % SLP a las 12 semanas	40,1 (33,6, 46,4)	15,8 (9,7, 23,3)

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de CYRAMZA® frente a placebo en REGARD



Número en Riesgo									
Cyramza	238	154	92	49	17	7	3	0	0
Placebo	117	66	34	20	7	4	2	1	0

Partiendo de los limitados datos disponibles del estudio REGARD sobre pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo o adenocarcinoma de GEJ y sobre pacientes previamente tratados con trastuzumab (en RAINBOW), se considera poco probable que CYRAMZA® tenga un efecto perjudicial o que no tenga efecto en pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo. Los análisis de subgrupos no estratificados realizados a posteriori de los pacientes del estudio RAINBOW previamente tratados con trastuzumab (n=39) sugirieron un beneficio en la supervivencia de pacientes (HR 0,679, IC 95% 0,327, 1,419) y demostraron un beneficio en la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR 0,399, IC 95% 0,194, 0,822).

Cáncer colorrectal

RAISE

RAISE fue un ensayo global, aleatorizado, doble ciego de CYRAMZA® más FOLFIRI frente a placebo más FOLFIRI, en pacientes con mCRC, que tuvieron progresión de la enfermedad durante o tras la primera línea de tratamiento con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina. Los pacientes debían presentar ECOG PS 0 o 1 y progresión de la enfermedad en los 6 meses tras la última dosis del tratamiento de primera línea. Los pacientes debían presentar una función hepática, renal y una coagulación adecuadas. Se excluyeron a los pacientes con antecedentes hereditarios o adquiridos de sangrado no controlado o de trastornos tromboticos, antecedentes recientes de sangrado grave (Grado ≥ 3) o a aquellos que presentaban enfermedad tromboembólica arterial (ATE) en los 12 meses anteriores a la aleatorización. También se excluyeron a aquellos pacientes que presentaron: un ATE, hipertensión Grado 4, proteinuria Grado 3, acontecimiento hemorrágico grado 3-4 o perforación intestinal durante el tratamiento en primera línea con bevacizumab.

Un total de 1.072 pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir CYRAMZA® (n=536) a 8 mg/kg o placebo (n=536), en combinación con FOLFIRI. Todos los medicamentos se administraron de forma intravenosa. El régimen con FOLFIRI fue: irinotecán 180 mg/m² administrado durante 90 minutos y ácido folínico 400 mg/m² administrado de forma simultánea durante 120 minutos, seguido de un bolo de 5-fluorouracilo (5-FU) 400 mg/m² durante 2 a 4 minutos, seguido de 5-FU 2.400 mg/m² administrados por perfusión continua durante 46 a 48 horas. Los ciclos de tratamiento en ambos brazos se repitieron cada 2 semanas. A los pacientes que interrumpieron uno o más componentes del tratamiento debido a una reacción adversa, se les permitió continuar el tratamiento con el resto de componente(s) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La variable primaria fue OS y la variable secundaria incluyó SLP, tasa de respuesta objetiva (ORR) y calidad de vida (QoL) usando el criterio de la Organización Europea para la Investigación del Tratamiento del Cáncer (*European Organisation for Research and*

Treatment of Cancer, EORTC, por sus siglas en inglés) QLQ-C30. La aleatorización se estratificó según región geográfica, mutación KRAS (presencia de mutación o no) y tiempo hasta progresión de la enfermedad (*time to disease progression*, TTP) tras comienzo de la primera línea de tratamiento (<6 meses frente a ≥6 meses).

Las características demográficas y basales de la población ITT fueron similares en ambos brazos del tratamiento. La mediana de edad fue 62 años y el 40 % de pacientes tenían ≥65 años; 57 % de los pacientes eran hombres; 76 % eran blancos y el 20 % asiáticos; 49 % tuvieron ECOG PS 0; 49 % de los pacientes presentaron mutación KRAS en el tumor y 24 % de los pacientes tuvieron TTP < 6 meses tras el comienzo del tratamiento en primera línea. Se administró tratamiento anticanceroso sistémico posinterrupción al 54% de los pacientes que recibieron CYRAMZA® más FOLFIRI y al 56 % de los pacientes que recibieron placebo más FOLFIRI.

La supervivencia global mejoró de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más FOLFIRI comparada con aquellos que recibieron placebo más FOLFIRI (HR 0,844; IC 95%: 0,730 a 0,976; p=0,0219). Hubo un aumento en la mediana de supervivencia de 1,6 meses a favor del brazo de CYRAMZA® más FOLFIRI: 13,3 meses en el brazo de CYRAMZA® más FOLFIRI y 11,7 meses en el brazo de placebo más FOLFIRI. La supervivencia libre de progresión mejoró de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más FOLFIRI comparado con aquellos que recibieron placebo más FOLFIRI (HR 0,793; IC 95%: 0,697 a 0,903; p=0,0005). Hubo un aumento en la mediana de SLP de 1,2 meses a favor del brazo de CYRAMZA® más FOLFIRI: 5,7 meses en el brazo de CYRAMZA® más FOLFIRI y 4,5 meses en el brazo de placebo más FOLFIRI. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 10 y en las Figuras 4 y 5.

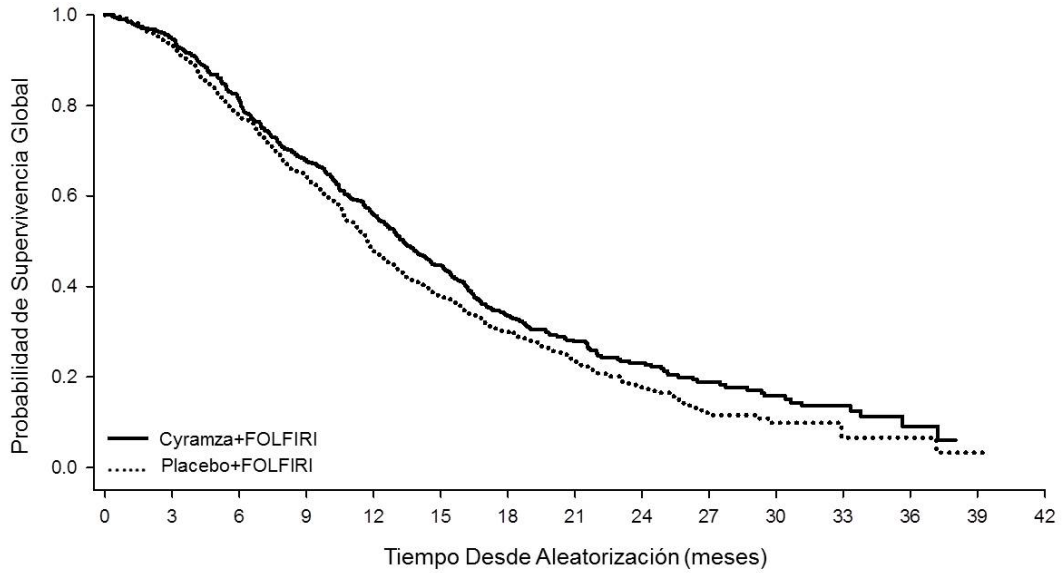
Se llevaron a cabo análisis preespecificados para OS y SLP según factores de estratificación. El HR de OS fue 0,82 (IC 95%: 0,67 a 1,0) en pacientes con tumor KRAS no mutado y 0,89 (IC 95%: 0,73 a 1,09) en pacientes con un tumor con la presencia de la mutación KRAS. Para pacientes con TTP ≥6 meses tras comenzar el tratamiento de primera línea, el HR de OS fue 0,86 (IC 95%: 0,73 a 1,01) y en pacientes con TTP < 6 meses tras comenzar la primera línea de tratamiento, el HR fue 0,86 (IC 95%: 0,64 a 1,13). Los análisis por subgrupos preespecificados tanto para SLP como OS según la edad (< 65 años y ≥65 años), sexo, raza, ECOG PS (0 o ≥1), número de órganos afectados, únicamente metástasis hepática, localización del tumor primario (colon o recto), niveles de antígenos carcinoembrionarios (<200 µg/l, ≥200 µg/l), mostraron un efecto favorable del tratamiento con CYRAMZA® más FOLFIRI sobre placebo más FOLFIRI. En 32 de los 33 análisis por subgrupos preespecificados para OS, el HR fue < 1,0. El único subgrupo con HR > 1 fue el de pacientes con progresión de la enfermedad desde el comienzo del tratamiento en primera línea con bevacizumab < 3 meses (HR 1,02 [IC 95%: 0,68 a 1,55]). Este único subgrupo puede considerarse que presenta una enfermedad agresiva relativamente refractaria al tratamiento en primera línea. En ambos brazos de tratamiento, los pacientes que presentaron neutropenia, tuvieron una mediana de OS más larga que la de aquellos que no presentaron neutropenia. La mediana de OS fue mayor en los pacientes con neutropenia de cualquier grado en el brazo de ramucirumab (16,1 meses) que en el brazo de placebo (12,6 meses). La mediana de OS en pacientes que no presentaron neutropenia fue 10,7 meses en ambos brazos.

Tabla 10: Resumen de los datos de eficacia- población ITT

	CYRAMZA® más FOLFIRI N=536	Placebo más FOLFIRI N=536
Supervivencia Global, meses		
Mediana (IC 95%)	13,3 (12,4, 14,5)	11,7 (10,8, 12,7)
Hazard ratio (IC 95%)	0,84 (0,73, 0,98)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0,022	
Supervivencia libre de progresión, meses		
Mediana (IC 95%)	5,7 (5,5, 6,2)	4,5 (4,2, 5,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,79 (0,70, 0,90)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	<0,001	

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza

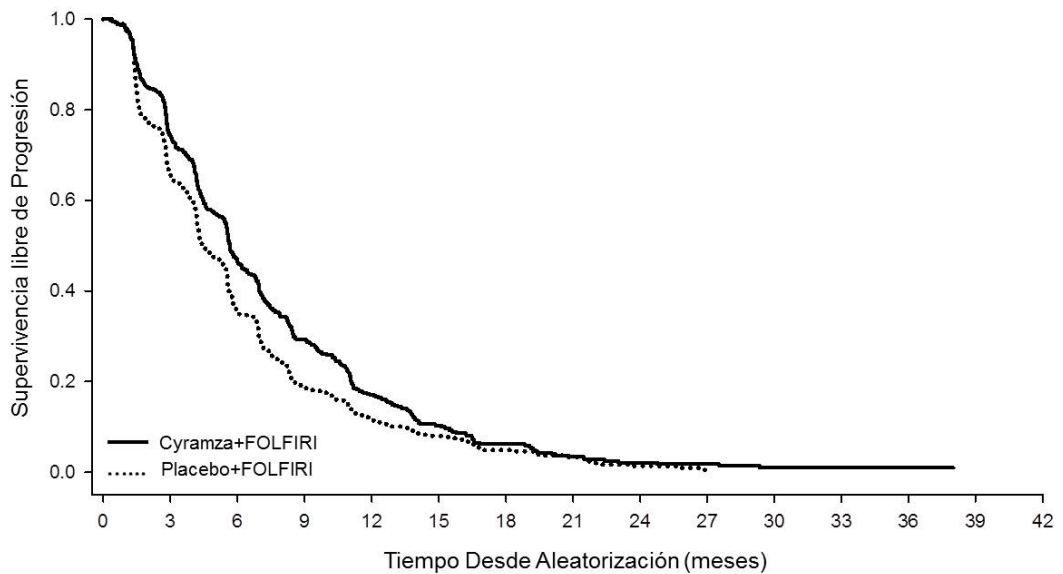
Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de CYRAMZA® más FOLFIRI frente a placebo más FOLFIRI en RAISE



Número en Riesgo

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: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de CYRAMZA® más FOLFIRI frente a placebo más FOLFIRI en RAISE



Número en Riesgo

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

El ORR fue similar en ambos brazos de tratamiento (13,4 % frente a 12,5 %, ramucirumab más FOLFIRI frente a placebo más FOLFIRI, respectivamente). La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa más respuesta parcial más enfermedad estable) fue numéricamente más alta en pacientes en el brazo de ramucirumab más FOLFIRI comparado con el brazo de placebo más FOLFIRI (74,1% frente a 68,8%, respectivamente). Para la EORTC QLQ-C30, los pacientes en el brazo de tratamiento de ramucirumab más FOLFIRI notificaron un descenso transitorio en QoL en la mayoría de las escalas comparado con los pacientes en el brazo de tratamiento de placebo más FOLFIRI. Las diferencias entre los brazos se notificaron tras el primer mes de tratamiento.

CPNM

REVEL

REVEL, es un ensayo aleatorizado, doble ciego de CYRAMZA® más docetaxel frente a placebo más docetaxel, llevado a cabo en 1.253 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico escamoso o no escamoso con progresión de la enfermedad durante o tras tratamiento basado en platino. La variable primaria fue OS. Los pacientes fueron aleatorizados en un ratio 1:1 para recibir CYRAMZA® más docetaxel (n=628) o placebo más docetaxel (n=625). La aleatorización fue estratificada por región geográfica, sexo, mantenimiento previo y ECOG PS. CYRAMZA® a 10 mg/kg o placebo y docetaxel a 75 mg/m² fueron cada uno administrados por perfusión intravenosa el día 1 de un ciclo de 21 días. Los hospitales en Asia Oriental administraron una dosis reducida de docetaxel a 60 mg/m² cada 21 días. Se excluyeron pacientes con hemorragia pulmonar o gastrointestinal grave y reciente, sangrado posquirúrgico, evidencia de hemorragias del SNC, compromiso tumoral de las vías respiratorias principales o vasos sanguíneos, cavitación intratumoral y antecedentes de sangrados significativos o trastornos tromboticos incontrolados. También se excluyeron pacientes que habían recibido cualquier tipo de terapia anticoagulante y/o terapia crónica con fármacos antiinflamatorios no esteroideos u otros agentes antiplaquetarios o aquellos con metástasis del SNC/cerebral clínicamente inestable no tratada. Se permitió el uso de Aspirina a dosis de hasta 325 mg/día. Se incluyeron un número limitado de no caucásicos, especialmente pacientes negros (2,6%). Por lo tanto, existe experiencia limitada con la combinación de ramucirumab y docetaxel en esos pacientes con CPNM avanzado así como en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular y obesidad.

Las características demográficas basales de los pacientes y de la enfermedad estuvieron generalmente equilibradas entre los brazos: la mediana de edad fue 62 años; 67 % de los pacientes fueron hombres; 82 % fueron caucásicos, 13 % asiáticos; el ECOG PS fue 0 para el 32 % de los pacientes, 1 para el 67 % de los pacientes; el 73 % de los pacientes tuvieron histología no escamosa y el 26 % tuvieron histología escamosa. La terapia previa más frecuente fue pemetrexed (38%), gemcitabina (25%), taxano (24%) y bevacizumab (14%); 22 % de los pacientes recibieron terapia de mantenimiento previa. La mediana de la duración de la terapia de docetaxel fue 14,1 semanas para el brazo de ramucirumab más docetaxel (con una mediana de 4,0 perfusiones recibidas) y 12,0 semanas para el brazo de placebo más docetaxel (con una mediana de perfusiones recibidas de 4,0).

La OS aumentó de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más docetaxel comparado con aquellos que recibieron placebo más docetaxel (HR 0,857; IC 95%: 0,751 a 0,979; p=0,024). Hubo un aumento en la mediana de supervivencia de 1,4 meses a favor del brazo de CYRAMZA® más docetaxel: 10,5 meses en el brazo de CYRAMZA® más docetaxel y 9,1 meses en el brazo de placebo más docetaxel. SLP aumentó de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más docetaxel comparado con aquellos que recibieron placebo más docetaxel (HR 0,762; IC 95%: 0,677 a 0,859; p<0,001). Hubo un aumento en la mediana de SLP de 1,5 meses a favor del brazo de CYRAMZA® más docetaxel: 4,5 meses en el brazo de CYRAMZA® más docetaxel y 3 meses en el brazo de placebo más docetaxel. ORR mejoró de forma significativa en pacientes que recibieron CYRAMZA® más docetaxel comparada con aquellos que recibieron placebo más docetaxel (22,9% vs. 13,6%, p<0,001). El análisis primario de QoL mostró un tiempo hasta el deterioro similar entre los brazos de tratamiento según todas las puntuaciones de las Escalas de Síntomas de Cáncer de Pulmón (*Lung Cancer Symptom Scale*, LCSS).

Se observó una mejora invariable (ramucirumab más docetaxel vs. placebo más docetaxel) en subgrupos importantes para SLP y OS. Los resultados de los subgrupos para OS mostraron: histología no escamosa (HR 0,83; IC 95%: 0,71 a 0,97; mediana de OS [mOS]: 11,1 vs. 9,7 meses) e histología escamosa (HR 0,88; IC 95%: 0,69 a 1,13; mOS: 9,5 vs. 8,2 meses); pacientes con mantenimiento previo (HR 0,69; IC 95%: 0,51 a 0,93; mOS: 14,4 vs. 10,4 meses); tiempo desde el comienzo de la terapia previa <9 meses (HR 0,75; IC 95%: 0,64 a 0,88; mOS: 9,3 vs. 7,0 meses); pacientes < 65 años (HR 0,74, IC 95%: 0,62, 0,87; mOS: 11,3 vs. 8,9 meses). Se ha observado una tendencia a menor

eficacia conforme aumenta la edad del paciente que recibe ramucirumab más docetaxel para el tratamiento de CPNM avanzado con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino.

No se observaron diferencias de eficacia entre los brazos de tratamiento en los subgrupos de pacientes ≥ 65 años (OS HR 1,10, IC 95%: 0,89, 1,36; mediana de OS [mOS]: 9,2 vs. 9,3 meses), pacientes tratados previamente con taxanos (HR 0,81; IC 95%: 0,62 a 1,07; mOS 10,8 vs. 10,4 meses) y aquellos con tiempo desde comienzo de la terapia previa ≥ 9 meses (HR 0,95; IC 95%: 0,75 a 1,2; mOS: 13,7 vs. 13,3 meses). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Resumen de los datos de eficacia- población ITT

	CYRAMZA® más docetaxel N=628	Placebo más docetaxel N=625
Supervivencia Global, meses		
Mediana – meses (IC 95%)	10,5 (9,5, 11,2)	9,1 (8,4, 10,0)
Hazard ratio (IC 95%)	0,857 (0,751, 0,979)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0,024	
Supervivencia Libre de Progresión, meses		
Mediana (IC 95%)	4,5 (4,2, 5,4)	3,0 (2,8, 3,9)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,762 (0,677, 0,859)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	<0,001	
Tasa de respuesta objetiva (CR + PR)		
Tasa – porcentaje (IC 95%)	22,9 (19,7, 26,4)	13,6 (11,0, 16,5)
Valor de p estratificado (CMH)	<0,001	

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza, CR= respuesta completa, PR= respuesta parcial, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de CYRAMZA® más docetaxel frente a placebo más docetaxel en REVEL

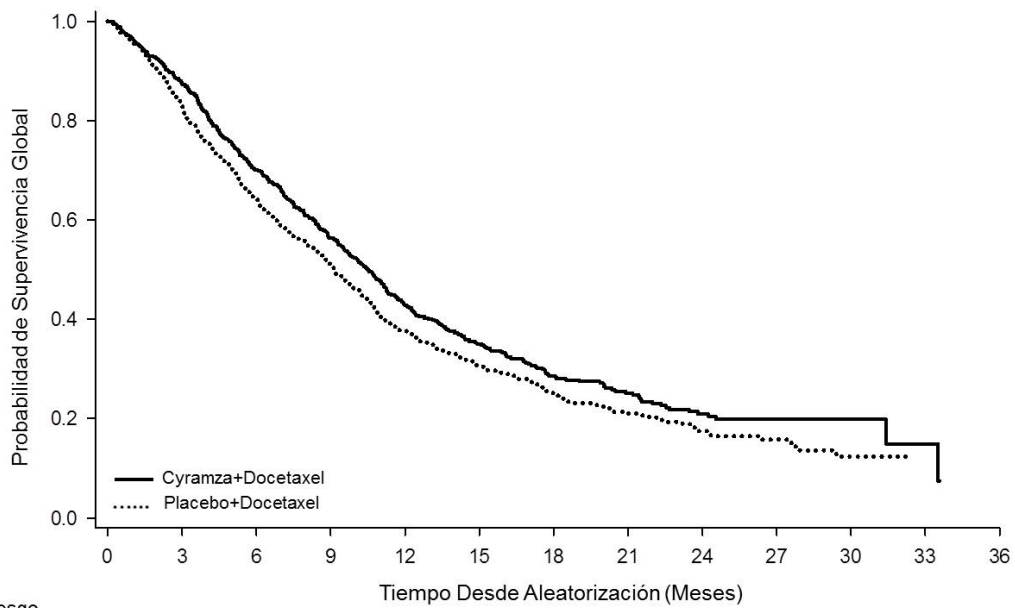
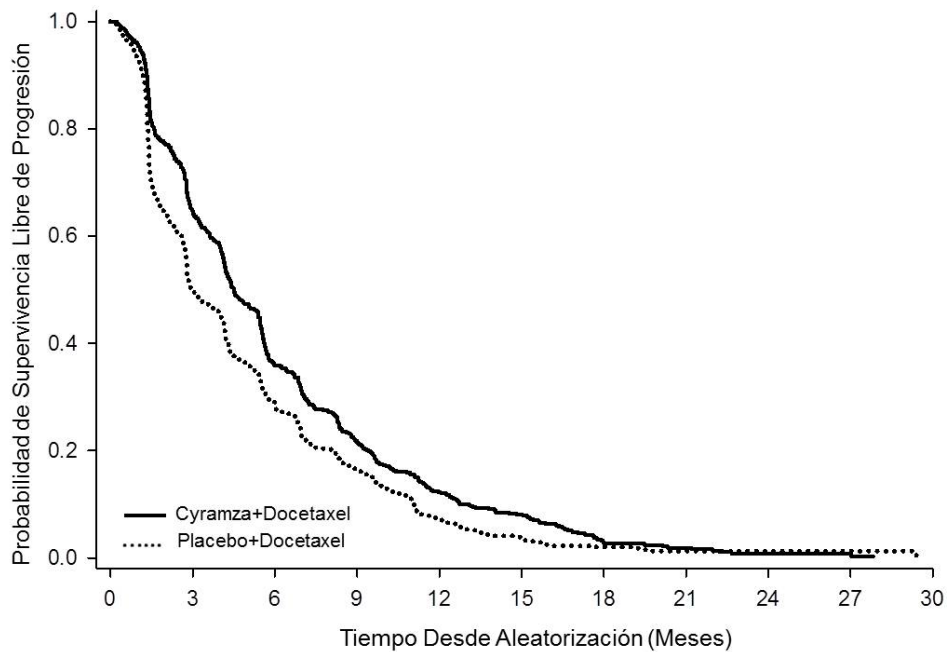


Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de CYRAMZA® más docetaxel frente a placebo más docetaxel en REVEL



Carcinoma hepatocelular

REACH-2

REACH-2 fue un estudio global, aleatorizado, doble ciego de Cyramza con el mejor tratamiento de soporte (Best Supportive Care, BSC) frente a placebo más BSC que aleatorizó (2:1) a 292 pacientes con CHC que tenían una AFP sérica ≥ 400 ng/ml a la entrada en el estudio. Los pacientes incluidos en el estudio tuvieron una progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento previo con sorafenib o eran intolerantes a sorafenib. Los pacientes elegidos eran Child Pugh A (puntuación < 7), tenían aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min y ECOG PS de 0 o 1. Además, los pacientes tenían tanto cáncer de hígado estadio B de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) y ya no eran susceptibles de tratamiento locorregional, como estadio C de BCLC. Fueron excluidos del estudio pacientes con metástasis cerebrales, enfermedad leptomeníngea, compresión descontrolada de la médula espinal, antecedentes de encefalopatía hepática o en la actualidad, o ascitis clínicamente significativa, hemorragia grave por várices en los 3 meses previos al tratamiento, o varices gástricas o esofágicas con un riesgo alto de sangrado. La variable principal fue la supervivencia global. Como criterio de inclusión en el estudio REACH-2 se estableció el umbral de la AFP elevada obtenido en base a los resultados de supervivencia en un análisis exploratorio de un subgrupo preespecificado del estudio REACH (un estudio clínico fase 3 finalizado previamente en 565 pacientes con CHC aleatorizado (1:1) a Cyramza más BSC o placebo más BSC que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento previo con sorafenib).

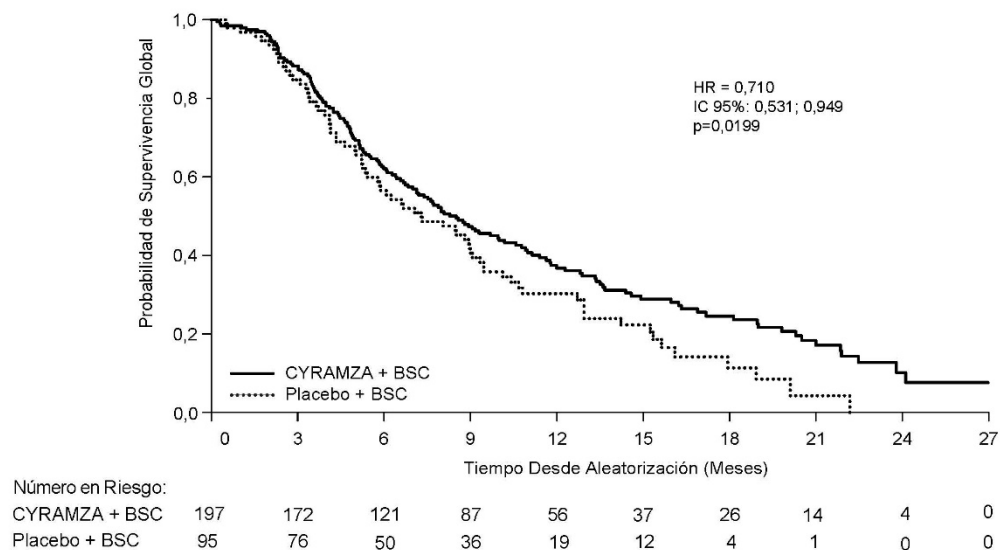
En el estudio REACH-2, las características demográficas de los pacientes y las características de la enfermedad de inicio estaban bien equilibradas en ambos brazos, a excepción de la AFP, que fue inferior en el brazo de placebo. Los pacientes tratados con Cyramza experimentaron un incremento estadísticamente significativo en la SG, en comparación con placebo (Tabla 12). El principal resultado de eficacia en el estudio REACH-2 fue aportado por un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con Cyramza en comparación con pacientes tratados con placebo. El efecto relativo del tratamiento (evaluado por HR) de Cyramza en comparación con placebo fue generalmente consistente en todos los subgrupos, incluidos la edad, la raza, la etiología de la enfermedad y el motivo de la interrupción del tratamiento con sorafenib (progresión de la enfermedad frente a intolerancia). En el estudio REACH-2 se observó una asociación relevante entre la exposición y la eficacia para ramucirumab (ver sección 5.2). Los resultados de eficacia del estudio REACH-2 se muestran en la Tabla 12 y la Figura 8.

Tabla 12: Resumen de datos de eficacia en REACH-2 – Población con intención de tratar (ITT)

	Cyramza N=197	Placebo N=95
Supervivencia global, meses		
Mediana (IC 95%)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
Hazard ratio (IC 95%)	0,710 (0,531; 0,949)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0,0199	
Supervivencia libre de progresión, meses		
Mediana (IC 95%)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
Hazard ratio (IC 95%)	0,452 (0,339; 0,603)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	$< 0,0001$	
Tasa de respuesta objetiva (RC +RP)		
Tasa de respuesta objetiva (ORR) % (IC 95%)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
p-valor	0,1697	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza, RC = respuesta completa, ORR = tasa de respuesta objetiva y RP = respuesta parcial

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de Cyramza frente a placebo en REACH-2



Pacientes con estado funcional (PS) ≥ 2 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Los pacientes con un ECOG PS ≥ 2 fueron excluidos de los ensayos pivotaes en todas las indicaciones, por lo que se desconoce la seguridad y eficacia de CYRAMZA® en este grupo de pacientes.

Inmunogenicidad

Los pacientes en dos estudios fase 3, RAINBOW y REGARD fueron examinados en numerosos momentos para comprobar los anticuerpos antifármaco (*anti-drug antibodies*, ADAs). Se evaluaron muestras de 956 pacientes: 527 pacientes tratados con ramucirumab y 429 pacientes del grupo control. Once (2,2%) de los pacientes tratados con ramucirumab y dos (0,5%) de los pacientes control desarrollaron ADAs. Ninguno de los pacientes con ADAs presentó un IRR. Ningún paciente desarrolló anticuerpos neutralizadores de ramucirumab. No hay datos suficientes para evaluar los efectos de ADAs sobre la eficacia o seguridad de ramucirumab.

Propiedades Farmacocinéticas

Tras la pauta posológica de 8 mg/kg cada 2 semanas, la media geométrica de la concentración mínima de ramucirumab (C_{min}) en suero en pacientes con cáncer gástrico avanzado antes de la administración de la cuarta y séptima dosis de ramucirumab como agente único fue 49,5 $\mu\text{g/ml}$ (rango de 6,3-228 $\mu\text{g/ml}$) y 74,4 $\mu\text{g/ml}$ (rango 13,8-234 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente. La media geométrica de la C_{min} en suero de pacientes con CHC de ramucirumab tras la administración de la segunda, cuarta y séptima dosis de ramucirumab fueron 23,5 $\mu\text{g/ml}$ (rango de 2,9-76,5 $\mu\text{g/ml}$), 44,1 $\mu\text{g/ml}$ (rango de 4,2-137 $\mu\text{g/ml}$) y 60,2 $\mu\text{g/ml}$ (rango de 18,3-123 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente.

Tras la pauta posológica de 8 mg/kg cada 2 semanas de ramucirumab en combinación con FOLFIRI, las medias geométricas de la C_{min} en el suero de pacientes con mCRC de ramucirumab fueron 46,3 $\mu\text{g/ml}$ (rango de 7,7-119 $\mu\text{g/ml}$) y 65,1 $\mu\text{g/ml}$ (rango de 14,5-205 $\mu\text{g/ml}$) antes de la administración de la tercera y quinta dosis respectivamente.

Tras la pauta posológica de 10 mg/kg cada 3 semanas de ramucirumab, las medias geométricas de la C_{min} de ramucirumab en el suero de pacientes con CPNM fueron 28,3 µg/ml (rango de 2,5-108 µg/ml) y 38,4 µg/ml (rango de 3,1-128 µg/ml) antes de la administración de la tercera y quinta dosis, respectivamente de ramucirumab administrado en combinación con docetaxel.

Absorción

CYRAMZA® se administra por perfusión intravenosa. No se han llevado a cabo estudios con otras vías de administración.

Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estacionario fue de 5,4 l (15%) (% coeficiente de variación [CV%]) basado en la aproximación por un modelo farmacocinético poblacional (*population pharmacokinetic approach*, PopPK).

Biotransformación

No se ha estudiado el metabolismo de ramucirumab. El aclaramiento de los anticuerpos es principalmente por catabolismo.

Eliminación

El aclaramiento medio (CV%) de ramucirumab fue 0,015 l/hora (30%) y el valor medio de vida media fue 14 días (20%), según PopPK.

Dependencia de tiempo y dosis

No hubo una desviación clara de la proporcionalidad de dosis en la farmacocinética de ramucirumab desde 6 mg/kg a 20 mg/kg. Se observó un ratio acumulado de 1,5 para ramucirumab cuando se administró una dosis cada 2 semanas. Según simulaciones usando el modelo PopPK, el estado estacionario debería alcanzarse en la sexta dosis.

Pacientes de edad avanzada

No hubo diferencias en la exposición a ramucirumab en pacientes ≥ 65 años comparado con pacientes < 65 años, según el modelo PopPK.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de ramucirumab. Según modelos PopPK, la exposición a ramucirumab fue parecida en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatina (*creatinine clearance*, CrCl) ≥ 60 a < 90 ml/min), moderada (CrCl ≥ 30 a < 60 ml/min) o grave (CrCl 15 a 29 ml/min) comparado con pacientes con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de ramucirumab. Según modelos PopPK, la exposición a ramucirumab en pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles de bilirrubina total $> 1,0$ - $1,5$ veces el valor de ULN y cualquier valor de AST o bilirrubina total de $\leq 1,0$ veces el valor de ULN y AST $> ULN$) o con insuficiencia hepática moderada (niveles de bilirrubina total $> 1,5$ - $3,0$ veces el valor ULN y cualquier nivel de AST) fue similar a la de pacientes con función hepática normal (niveles de bilirrubina total y AST \leq a ULN). Ramucirumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (niveles de bilirrubina total $> 3,0$ veces ULN y cualquier valor de AST).

Otras poblaciones especiales

Según modelos PopPK, se encontró que las siguientes covariables no presentaron impacto sobre el comportamiento farmacocinético de ramucirumab: edad, sexo, raza, y niveles de albúmina.

Estos y otros factores investigados tuvieron $< 20\%$ de efecto en el comportamiento farmacocinético de ramucirumab.

El peso corporal se considera una covariable significativa de la farmacocinética de ramucirumab apoyando la dosificación basada en el peso corporal.

Relación exposición-respuesta

Eficacia

Los análisis de la exposición-respuesta a través de los estudios pivotales, mostraron que la eficacia estaba relacionada con la exposición a ramucirumab. La eficacia, medida por incrementos en SG, se asoció con el aumento del rango de exposición a ramucirumab al administrarse a una dosis de 8 mg/kg cada 2 semanas y de 10 mg/kg de ramucirumab cada 3 semanas. Un incremento de la SLP también se asoció con el aumento de la exposición a ramucirumab para el cáncer gástrico avanzado, CPNM y mCRC.

En el estudio REACH-2 para CHC, se observó una asociación relevante entre la exposición y la eficacia para ramucirumab, que mostró que solo los pacientes con una exposición superior a la mediana experimentaron un incremento en la SG, en comparación con placebo, y esta relación entre la exposición y la eficacia permanece constante después de tratar de ajustar la eficacia por otros factores pronósticos. Se observó un efecto del tratamiento sobre la SLP para todos los niveles de exposición al administrarse una dosis de 8 mg/kg de ramucirumab cada 2 semanas.

Seguridad

En el estudio RAINBOW, la incidencia de hipertensión, neutropenia y leucopenia de Grado ≥ 3 , aumentó con una mayor exposición a ramucirumab.

En el estudio RAISE, la incidencia de neutropenia Grado ≥ 3 aumentó con una mayor exposición a ramucirumab.

En el estudio REVEL, la incidencia de neutropenia febril e hipertensión Grado ≥ 3 aumentó con una mayor exposición a ramucirumab.

En los datos agrupados de los estudios REACH-2 y REACH (pacientes con alfafetoproteína ≥ 400 ng/ml), la incidencia de hipertensión Grado ≥ 3 aumentó con una mayor exposición a ramucirumab.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico o genotoxicidad de ramucirumab.

Los órganos identificados como blanco en estudios de toxicidad a dosis repetidas en monos cynomolgus fueron riñón (glomerulonefritis), hueso (engrosamiento y osificación endocondral anormal de la placa de crecimiento epifisaria) y órganos reproductivos femeninos (descenso del peso de ovarios y útero). Se observó un grado mínimo de inflamación y/o infiltración de células mononucleares en varios órganos.

No se llevaron a cabo estudios de toxicidad reproductiva con ramucirumab, sin embargo existen modelos animales que asocian la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 de VEGF a aspectos críticos de la reproducción en mujeres, el desarrollo embrionario y el desarrollo postnatal. Basándose en el mecanismo de acción de ramucirumab, es probable que en animales, ramucirumab pueda inhibir la angiogénesis y derivar en efectos adversos sobre la fertilidad (ovulación), desarrollo de la placenta, desarrollo del feto y desarrollo postnatal.

Una dosis única de ramucirumab no afectó la curación de heridas en monos usando un modelo incisional de espesor completo.

CONSERVACIÓN

Conservar los viales en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C en el envase original protegido de la luz. **NO CONGELAR NI AGITAR** el vial.

Para el producto diluido en solución de cloruro de sodio al 0,9%, se ha demostrado estabilidad química y física durante un período de hasta 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C o durante 4 horas a temperatura ambiente no mayor a 30°C. **NO CONGELAR NI AGITAR** el producto diluido.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en el rotulado.

PRESENTACIONES

CYRAMZA[®] se presenta en forma de solución estéril sin conservantes en viales unidosis.

- 100 mg/10 mL (10 mg/mL), en estuche individual.

- 500 mg/50 mL (10 mg/mL), en estuche individual.

Fabricado por: Eli Lilly and Company, Indianápolis, Indiana 46285 - EE.UU.

Lilly[®] y CYRAMZA[®] son marcas comerciales propiedad de, o licenciadas por Eli Lilly and Company, sus subsidiarias o afiliadas.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud, Certificado N° XXXXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Diego Prieto, Farmacéutico. Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO CYRAMZA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.01 17:00:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.01 17:00:36 -03:00

Folleto de información al paciente

CYRAMZA®
RAMUCIRUMAB
(Origen ADN recombinante)
100 mg/10 mL
10 mg/mL
Solución Inyectable
Para perfusión intravenosa

CYRAMZA®
RAMUCIRUMAB
(Origen ADN recombinante)
500 mg/50 mL
10 mg/mL
Solución Inyectable
Para perfusión intravenosa

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

1. Composición

Cada mL de CYRAMZA® contiene:

Ramucirumab.....	10 mg
Glicina.....	9,98 mg
L-Histidina.....	0,65 mg
Monoclorhidrato de L-Histidina.....	1,22 mg
Polisorbato 80.....	0,10 mg
Cloruro de sodio.....	4,38 mg
Agua para inyección.....	c.s.p. 1 mL

2. Qué es CYRAMZA® y para qué se utiliza

CYRAMZA® es un medicamento para el cáncer que contiene ramucirumab como principio activo, el cual es un anticuerpo monoclonal. Es una proteína especializada que puede reconocer y unirse a otra proteína que se encuentra en los vasos sanguíneos llamada “Receptor de VEGF tipo 2”. Este receptor es necesario en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. Para crecer, el cáncer necesita desarrollar nuevos vasos sanguíneos. Al unirse y bloquear al “Receptor de VEGF tipo 2”, el medicamento interrumpe el aporte sanguíneo a las células cancerígenas.

CYRAMZA® también se utiliza en combinación con paclitaxel, otro medicamento anticanceroso, para el tratamiento del cáncer de estómago avanzado (o cáncer de la unión entre el esófago y el estómago) en adultos cuya enfermedad ha empeorado tras el tratamiento con medicamentos para tratar el cáncer.

CYRAMZA® se utiliza para el tratamiento del cáncer de estómago avanzado (o cáncer de la unión entre el esófago y el estómago) en adultos cuya enfermedad ha empeorado después de tratamiento con medicamentos para tratar el cáncer y para quienes el tratamiento de CYRAMZA® en combinación con paclitaxel no sea adecuado.

CYRAMZA® se utiliza para el tratamiento de cáncer de colon o recto (partes del intestino grueso) en adultos. Se administra con otro medicamento llamado “FOLFIRI”, que incluye “5-fluorouracilo”, “ácido folínico” e “irinotecán”.

CYRAMZA® se administra en combinación con docetaxel, otro medicamento anticanceroso, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón en estado avanzado cuya enfermedad ha empeorado tras el tratamiento con medicamentos para tratar el cáncer.

Cyramza se utiliza para tratar el cáncer de hígado que está avanzado o que no se puede extirpar mediante cirugía, en adultos que han sido tratados previamente con otro medicamento contra el cáncer (sorafenib) y que tienen un nivel elevado de una proteína específica en la sangre (alfa fetoproteína).

3. Qué necesita saber antes de empezar a usar CYRAMZA®

No use CYRAMZA®:

- si es alérgico a ramucirumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección *Composición*).
- si los rayos-X muestran signos de que el cáncer de pulmón tiene una cavidad o agujero o si el cáncer de pulmón se encuentra pegado a vasos sanguíneos mayores.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico **antes** de empezar a usar CYRAMZA® si:

- tiene una enfermedad que aumenta el riesgo de hemorragia. También consulte a su médico si está tomando otros medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia o que afectan a la capacidad de coagulación de la sangre. En estos casos, su médico llevará a cabo análisis de sangre de forma regular para controlar el riesgo de hemorragia.
- tiene cáncer de hígado y ha tenido un sangrado previo por varices en su tubo digestivo (esófago) o tiene hipertensión de la vena porta, la cual lleva la sangre desde el intestino y el bazo al hígado.
- tiene cáncer de pulmón y ha tenido un sangrado en el pulmón recientemente (tos con sangre roja brillante) o está tomando de forma continua medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o medicamentos que afectan a la capacidad de coagulación de la sangre.
- tiene la tensión sanguínea alta. CYRAMZA® puede aumentar la aparición de tensión sanguínea alta. Su médico se asegurará de que si ya presenta una tensión sanguínea alta esta tiene que estar bajo control antes de empezar el tratamiento con CYRAMZA®. Durante el tratamiento con CYRAMZA®, su médico controlará su tensión sanguínea y ajustará la medicación antihipertensiva si fuese necesario. Se puede interrumpir temporalmente el tratamiento con CYRAMZA® hasta que la tensión sanguínea alta esté controlada con medicamentos o se puede interrumpir de forma permanente si no se puede controlar adecuadamente.
- va a ser operado, si usted ha sido operado recientemente o si tras la operación su herida no se está curando bien. CYRAMZA® puede aumentar el riesgo de problemas con la curación de heridas. No debe recibir CYRAMZA® durante al menos 4 semanas antes de que se lleve a cabo la operación programada y su médico decidirá cuando reanudar el tratamiento. Si durante el tratamiento tiene una herida que cura mal, la dosis de CYRAMZA® se interrumpirá hasta que la herida esté completamente curada.
- tiene una enfermedad del hígado grave (“cirrosis”) y enfermedades asociadas tales como acumulación excesiva de fluidos en su abdomen (“ascitis”). Su médico le comentará si los beneficios potenciales del tratamiento justifican el aumento de posibles riesgos para usted. Si tiene cáncer de hígado su médico le controlará los signos y síntomas de confusión y/o desorientación asociados con problemas de hígado crónicos y suspenderá el tratamiento con Cyramza si desarrolla esos signos y síntomas.
- tiene problemas de riñón graves. Los datos disponibles sobre el uso de CYRAMZA® en pacientes con trastorno grave de la función renal son limitados.

Consulte con su médico **inmediatamente** si alguna de las siguientes afirmaciones le afectan (o no está seguro) **durante el tratamiento** con CYRAMZA® **o en cualquier otro momento después**:

- **Bloqueo de las arterias por un trombo** (“enfermedad tromboembólica arterial”):

CYRAMZA® puede provocar un trombo en sus arterias. Los trombos en las arterias pueden causar enfermedades graves, incluyendo infarto cardíaco o embolia cerebral. Los síntomas del infarto cardíaco pueden incluir dolor u opresión en el pecho. Los síntomas de una embolia cerebral pueden incluir entumecimiento repentino o debilidad del brazo, piernas o cara, confusión, dificultad para hablar o entender a los demás, dificultad repentina al caminar o pérdida de equilibrio o descoordinación o mareo repentino. Si desarrolla un trombo en sus arterias, el tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma permanente.

- **Peforación en la pared del intestino** (“perforación gastrointestinal”): CYRAMZA® puede aumentar el riesgo de que se desarrollen perforaciones en la pared de su intestino. Los síntomas incluyen dolor abdominal grave, vómitos, fiebre o escalofríos. Si se desarrolla una perforación en la pared del intestino, el tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma permanente.

- **Hemorragia grave:** CYRAMZA® puede aumentar el riesgo de sangrado grave. Los síntomas pueden incluir: cansancio extremo, debilidad, mareo o cambios en el color de sus heces. Si sufre hemorragia grave, el tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma permanente.

- **Reacciones relacionadas con la perfusión:** pueden ocurrir reacciones relacionadas con la perfusión durante el tratamiento, debido a que CYRAMZA® se administra mediante perfusión intravenosa por goteo (ver sección 4). Su médico controlará la aparición de efectos adversos durante la perfusión. Los síntomas pueden incluir: aumento de la tensión muscular, dolor de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, dificultad para respirar, silbidos al respirar y sensación de hormigueo o entumecimiento en las manos o los pies. En casos graves, los síntomas pueden incluir dificultad respiratoria producida por un estrechamiento de las vías respiratorias, pulso acelerado y sensación de desmayo. Si sufre una reacción grave relacionada con la perfusión, el tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma permanente.

- **Conductos anómalos en el interior del cuerpo** (“fístula”): CYRAMZA® puede aumentar el riesgo de aparición de conductos anómalos en el interior del cuerpo entre órganos internos y la piel u otros tejidos. Si desarrolla una fístula, el tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma permanente.

- **Prueba de orina anormal** (“proteínuria”): CYRAMZA® puede aumentar el riesgo de desarrollar o empeorar los niveles anormales de proteína en orina. El tratamiento con CYRAMZA® puede necesitar ser interrumpido temporalmente hasta que los niveles de proteína en orina desciendan y entonces ser reanudado a dosis más bajas, o interrumpirse de forma permanente si los niveles de proteínas en orina no se reducen lo suficiente.

- **Inflamación de la boca** (“estomatitis”): CYRAMZA®, cuando se administra en combinación con quimioterapia puede aumentar el riesgo de desarrollar inflamación de la boca. Los síntomas pueden incluir sensación de quemazón en la boca, úlceras, ampollas o inflamación. Su médico puede recetarle un tratamiento para ayudarle con los síntomas.

- **Fiebre o infección:** Durante el tratamiento puede tener una temperatura de 38 °C o más (dado que puede tener una cantidad menor de lo normal de células blancas de la sangre lo cual es muy común). Los síntomas pueden incluir sudoración u otros signos de infección, tales como dolor de cabeza, dolor en las extremidades o disminución del apetito. La infección (sepsis) podría ser grave y llevar a la muerte.

Paciente de edad avanzada con cáncer de pulmón: Su médico considerará cuidadosamente el tratamiento más apropiado para usted.

Niños y adolescentes

CYRAMZA® no se debe administrar a pacientes menores de 18 años debido a que no hay información sobre cómo funciona en este grupo de edad.

Uso de CYRAMZA® con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y a base de plantas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Debe evitar quedarse embarazada mientras recibe este medicamento y durante al menos 3 meses tras recibir la última dosis de CYRAMZA®. Consulte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

Como CYRAMZA® impide el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, puede disminuir la probabilidad de quedarse embarazada o mantener un embarazo. Puede también dañar al feto. No debe usar este medicamento durante el embarazo. Si llega a quedarse embarazada durante el tratamiento con CYRAMZA®, su médico comentará con usted si los beneficios del tratamiento son mayores que cualquier posible riesgo para usted o su bebé.

No se conoce si el medicamento pasa a la leche materna y podría afectar al lactante. Por lo tanto, no debe dar el pecho a su bebé durante el tratamiento con CYRAMZA® y durante al menos 3 meses tras recibir la última dosis.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si CYRAMZA® puede afectar a su habilidad para conducir o utilizar máquinas. Si usted presenta cualquier síntoma que afecte a su habilidad para concentrarse y reaccionar, no conduzca ni use máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

CYRAMZA® contiene sodio

Cada vial de 10 ml contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es esencialmente “exento de sodio”
Cada vial de 50 ml contiene aproximadamente 85 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar). Esto equivale aproximadamente al 4% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto

4. Cómo usar CYRAMZA®

Este tratamiento contra el cáncer le será administrado por su médico.

Dosis y frecuencia de administración

La cantidad adecuada de CYRAMZA® necesaria para tratar su enfermedad será calculada por su médico o farmacéutico hospitalario dependiendo de su peso corporal.

La dosis recomendada de CYRAMZA® para el tratamiento del cáncer gástrico, para el tratamiento de cáncer avanzado de colon o recto y para el tratamiento de cáncer de hígado es 8 mg por kilo de peso una vez cada 2 semanas.

La dosis recomendada de CYRAMZA® para el tratamiento de cáncer de pulmón es de 10 mg por kilo de peso una vez cada 3 semanas.

El número de perfusiones que recibirá dependerá de cómo esté respondiendo al tratamiento. Su médico lo comentará con usted.

Vía y forma de administración

CYRAMZA® es un concentrado para solución para perfusión (también llamado “concentración estéril”). Un farmacéutico hospitalario, enfermero o médico diluirán el contenido del vial en una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) antes de usarlo. Este medicamento se administra mediante perfusión por goteo durante aproximadamente 60 minutos.

Medicación previa

Puede recibir otro medicamento para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión antes de recibir CYRAMZA®. Si presenta una reacción relacionada con la perfusión durante el tratamiento con CYRAMZA®, debe recibir medicación previa en todas las perfusiones posteriores.

Ajuste de dosis

Durante cada perfusión, su médico comprobará si presenta efectos adversos.

Si presenta una reacción relacionada con la perfusión durante el tratamiento, la duración final de la perfusión aumentará para el resto de esa perfusión y para las siguientes.

La cantidad de proteínas en la orina será comprobada regularmente durante el tratamiento. CYRAMZA® se puede interrumpir de forma temporal según la medida del nivel de proteínas. Una vez que los niveles de proteína en orina han disminuido hasta ciertos niveles, el tratamiento se puede reanudar a una dosis menor.

El tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma temporal si:

- presenta tensión sanguínea alta, hasta que se controle con antihipertensivos.
- presenta problemas para la curación de heridas, hasta que la herida se cure o antes de una cirugía programada.
- tiene una cirugía programada, 4 semanas antes de la misma.

El tratamiento con CYRAMZA® se interrumpirá de forma permanente si:

- presenta un trombo en sus arterias
- presenta una perforación en la pared del intestino
- experimenta hemorragia grave
- experimenta reacciones relacionadas con la perfusión
- presenta tensión sanguínea alta que no se puede controlar con medicamentos
- está pasando a su orina más cantidad de proteínas de lo normal o presenta una enfermedad grave en los riñones (síndrome nefrótico)
- presenta un conducto anómalo en el interior de su cuerpo entre órganos internos y la piel u otros tejidos (fístula).
- desarrolla confusión y/o desorientación asociados con problemas de hígado crónicos
- disminución de la función renal (en el contexto de insuficiencia hepática)

Cuando reciba CYRAMZA® en combinación con paclitaxel o docetaxel

Paclitaxel y también docetaxel se administran por goteo en vena (perfusión intravenosa) durante un periodo de aproximadamente 60 minutos. Si recibe CYRAMZA® en combinación con paclitaxel o docetaxel el mismo día, CYRAMZA® se le administrará primero.

La cantidad de paclitaxel o docetaxel necesaria depende de su superficie corporal. Su médico o farmacéutico hospitalario calculará su superficie corporal midiendo su talla y peso y calculará la dosis adecuada para usted. La dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg por metro cuadrado (m²) de su superficie corporal una vez a la semana durante 3 semanas seguido de 1 semana sin tratamiento.

La dosis recomendada de docetaxel es 75 mg por metro cuadrado (m²) de su superficie corporal una vez cada 3 semanas. Si es de Asia Oriental, puede recibir una dosis de inicio de docetaxel reducida de 60 mg por m² de su superficie corporal una vez cada 3 semanas.

Antes de comenzar con cualquier perfusión con paclitaxel, se le realizará un análisis para comprobar que el recuento de sus células sanguíneas es suficientemente alto y que su hígado funciona correctamente.

Lea el prospecto de paclitaxel o docetaxel para más información.

Cuando reciba CYRAMZA® en combinación con FOLFIRI

La quimioterapia con FOLFIRI se administra por perfusión intravenosa una vez finalizada la perfusión de CYRAMZA®. Por favor, lea el prospecto del resto de los medicamentos que son parte de su tratamiento para comprobar si son apropiados para usted. Si no está seguro, consulte a su médico si hay alguna razón por la que usted no puede utilizar estos medicamentos.

5. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte con su médico **inmediatamente** si sufre cualquiera de los siguientes efectos adversos graves que han sido observados durante el tratamiento con CYRAMZA® (ver también **Qué necesita saber antes de empezar a usar CYRAMZA®**):

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- **perforaciones en la pared del intestino:** Perforación que se desarrolla en el estómago o intestino. Los síntomas incluyen dolor abdominal grave, vómitos, fiebre o escalofríos.
- **hemorragia grave en el intestino:** los síntomas pueden incluir cansancio extremo, debilidad, mareo o cambios en el color de sus heces.
- **trombos en arterias:** los trombos en las arterias pueden causar un infarto cardiaco o embolia cerebral. Los síntomas de un infarto cardiaco pueden incluir dolor u opresión en el pecho. Los síntomas de una embolia cerebral pueden incluir entumecimiento repentino o debilidad del brazo, piernas o cara, confusión, dificultad para hablar o entender a los demás, dificultad repentina al caminar o pérdida de equilibrio o descoordinación o mareo repentino.

Consulte a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- recuento bajo de células blancas en la sangre (puede aumentar el riesgo de infección)
- cansancio o debilidad
- diarrea
- hemorragia nasal
- inflamación del interior de la boca
-
-
- hinchazón de manos, pies y piernas debido a retención de líquidos
- tensión sanguínea alta
- recuento bajo de plaquetas (células sanguíneas que ayudan a que la sangre coagule)
- dolor abdominal
- inflamación de las membranas mucosas tales como tractos digestivos y respiratorios
-
- dolor de cabeza
- proteínas en la orina (prueba de orina anómala)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- fiebre acompañada de recuento bajo de células blancas sanguíneas
- niveles bajos en sangre de una proteína llamada albúmina
-
- reacciones relacionadas con el lugar de la perfusión
- sarpullido
- eritema, inflamación, entumecimiento/hormigueo o dolor y/o descamación de la piel de las manos y/o los pies (llamado síndrome mano-pie)
- niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia) que puede causar cansancio y confusión o espasmos musculares
- confusión y/o desorientación en pacientes con problemas de hígado crónicos
- obstrucción intestinal; los síntomas pueden incluir estreñimiento y dolor abdominal
- crecimiento anormal de vasos sanguíneos
- infecciones graves (sepsis)
-
- niveles bajos de potasio en sangre (hipopotasemia) que puede causar debilidad muscular, espasmos o ritmo cardiaco anormal

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

coagulación sanguínea anormal en pequeños vasos sanguíneos

CYRAMZA® puede producir cambios en las pruebas de laboratorio. Estos cambios pueden ser, de entre los efectos adversos mencionados anteriormente: recuento bajo de células blancas en sangre, recuento bajo de plaquetas en sangre, niveles bajos de albúmina, potasio o sodio en sangre, presencia de proteínas en la orina.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este folleto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

En Argentina: Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

6. Conservación de CYRAMZA®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en el rotulado.

Conservar los viales en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C en el envase original protegido de la luz. **NO CONGELAR NI AGITAR** el vial.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

7. Aspecto del producto y contenido del envase

El concentrado para solución para perfusión (o concentrado estéril) es una solución de aspecto transparente a ligeramente opalescente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo que se presenta en un vial de vidrio con un tapón de goma.

CYRAMZA® está disponible en envases de:

- 1 vial de 10 ml
- 1 vial de 50 ml

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud, Certificado N° XXXXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Diego Prieto, Farmacéutico. Fecha de última revisión ANMAT: __/__/__.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFO PACIENTE CYRAMZA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.01 17:00:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.01 17:00:27 -03:00