

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cyramza 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Ramucirumab.

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält 100 mg Ramucirumab.

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 500 mg Ramucirumab.

Ramucirumab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Mäusezellen (NS0-Zellen) gewonnener, humaner, monoklonaler IgG1 Antikörper.

### Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält etwa 17 mg Natrium.

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält etwa 85 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Cyramza ist eine klare bis leicht opaleszente und farblose bis leicht gelbliche Lösung, pH 6,0.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ramucirumab darf nur von onkologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.

#### Dosierung

*Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ)*

Cyramza in Kombination mit Paclitaxel

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab beträgt 8 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus, vor der Paclitaxel-Infusion. Die empfohlene Dosis von Paclitaxel beträgt 80 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus. Vor jeder Paclitaxel-Infusion sollte ein aktuelles Differential-Blutbild und die klinische Chemie zur Bestimmung der Leberfunktion der Patienten vorliegen. Kriterien, die vor jeder Paclitaxel-Infusion erfüllt sein müssen, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Kriterien, die vor jeder Paclitaxel-Gabe erfüllt sein müssen**

	<b>Kriterium</b>
Neutrophile	<b>Tag 1:</b> $\geq 1,5 \times 10^9/L$ <b>Tag 8 und 15:</b> $\geq 1,0 \times 10^9/L$
Thrombozyten	<b>Tag 1:</b> $\geq 100 \times 10^9/L$ <b>Tag 8 und 15:</b> $\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirubin	$\leq 1,5$ -facher oberer Normalwert (ULN)
Aspartat-Aminotransferase (AST) / Alanin-Aminotransferase (ALT)	<b>Ohne Lebermetastasen:</b> ALT / AST $\leq 3$ -facher ULN <b>Mit Lebermetastasen:</b> ALT / AST $\leq 5$ -facher ULN

#### Cyramza als Monotherapie

Die empfohlene Dosis Ramucirumab als Monotherapie beträgt 8mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen.

#### *Dauer der Therapie*

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität fortzusetzen.

#### *Prämedikation*

Vor der Infusion von Ramucirumab wird eine Prämedikation mit einem Histamin-H1-Antagonisten (z.B. Diphenhydramin) empfohlen. Kam es bei einem Patienten bereits zu infusionsbedingten Reaktionen Grad 1 oder 2 (gemäß den Kriterien *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI CTCAE]), muss vor allen folgenden Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden. Nach einer zweiten infusionsbedingten Reaktion Grad 1 oder 2 soll Dexamethason (oder Äquivalent) gegeben werden; Vor allen weiteren Infusionen muss folgende Prämedikation gegeben werden: Ein Histamin-H1-Antagonist intravenös (z.B. Diphenhydramin), Paracetamol und Dexamethason.

Bitte beachten Sie die Fachinformation von Paclitaxel bezüglich der Prämedikationsanforderungen und zusätzlicher Informationen.

#### Dosisanpassungen für Ramucirumab

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Die Ramucirumab-Infusionsrate muss für die Dauer der Infusion und alle weiteren Infusionen um 50% reduziert werden, wenn bei einem Patienten eine Grad 1 oder 2 infusionsbedingte Reaktion auftritt. Ramucirumab muss sofort und endgültig abgesetzt werden, wenn eine Grad 3 oder 4 infusionsbedingte Reaktion auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Hypertonie*

Der Blutdruck des Patienten muss vor jeder Verabreichung von Ramucirumab überprüft und entsprechend behandelt werden, wenn es klinisch notwendig ist. Im Fall einer schweren Hypertonie muss die Ramucirumab-Therapie vorübergehend unterbrochen werden, bis der Blutdruck mit entsprechender Therapie wieder unter Kontrolle ist. Falls es sich um eine medizinisch signifikante Hypertonie handelt, die mit

antihypertensiver Therapie nicht angemessen kontrolliert werden kann, muss die Ramucirumab-Therapie endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Proteinurie*

Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urinteststreifen  $\geq 2+$  anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei  $\geq 2$  g/24h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2g/24h liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis (6 mg/kg alle 2 Wochen) fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion (auf 5 mg/kg alle 2 Wochen) wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf  $\geq 2$  g/24h ansteigt.

Im Fall eines nephrotischen Syndroms oder wenn die Proteinausscheidung im Urin bei  $> 3$  g/24h liegt, muss die Ramucirumab-Therapie endgültig abgesetzt werden.

#### *Geplante Operationen oder beeinträchtigte Wundheilung*

Die Ramucirumab-Therapie muss mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation vorübergehend unterbrochen werden. Bei Wundheilungskomplikationen muss die Ramucirumab-Therapie vorübergehend unterbrochen werden, bis die Wunde vollständig verheilt ist (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Die Ramucirumab-Therapie muss bei folgenden Ereignissen endgültig abgesetzt werden:*

Schwere arterielle thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4).

Gastrointestinale Perforationen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Blutungen: Blutungen NCI CTCAE Grad 3 oder 4 (siehe Abschnitt 4.4).

Spontane Entwicklung von Fisteln (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosisanpassungen für Paclitaxel

Paclitaxel-Dosisreduktionen sollen je nach Grad der aufgetretenen Toxizität durchgeführt werden. Bei einer hämatologischen Toxizität Grad 4 gemäß NCI CTCAE oder einer nicht-hämatologischen Paclitaxel-bedingten Toxizität Grad 3 wird empfohlen, die Paclitaxel-Dosis für alle folgenden Zyklen um  $10\text{mg}/\text{m}^2$  zu reduzieren. Eine zweite Reduktion um  $10\text{mg}/\text{m}^2$  wird empfohlen, wenn die Toxizitäten andauern oder wiederauftreten.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

In den pivotalen Studien gab es keinen Hinweis darauf, dass Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ein höheres Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen haben als Patienten, die jünger als 65 Jahre sind. Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Es wurden keine formalen Studien mit Ramucirumab bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Aus klinischen Daten haben sich keine Hinweise ergeben, dass bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion eine Dosisanpassung notwendig wäre. Es gibt keine Daten zu einer Verabreichung von Ramucirumab bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (berechnete Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) (siehe Abschnitt 5.2). Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

##### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Formale Studien wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht durchgeführt. Es gibt keine Daten zu einer Ramucirumab-Gabe bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2). Es werden keine Dosisreduzierungen empfohlen.

##### *Kinder und Jugendliche*

Sicherheit und Wirksamkeit von Cyramza bei Kindern und Jugendlichen ( $< 18$  Jahre) sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ramucirumab bei Kindern und Jugendlichen bei einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

### Art der Anwendung

Nach der Verdünnung wird Cyramza als intravenöse Infusion über etwa 60 min. verabreicht. Cyramza darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden. Um die erforderliche Infusionsdauer von etwa 60 min. zu erreichen, sollte eine maximale Infusionsrate von 25 mg/min nicht überschritten werden. Gegebenenfalls muss bei Bedarf die Infusionsdauer verlängert werden.

Während der Infusion ist der Patient auf Zeichen von infusionsbedingten Reaktionen zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4), und es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Arterielle thromboembolische Ereignisse

Schwere, manchmal tödlich verlaufende, arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) einschließlich Myokardinfarkt, Herzstillstand, Schlaganfall und zerebrale Ischämie wurden in klinischen Studien berichtet. Tritt bei Patienten ein schweres ATE auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Gastrointestinale Perforationen

Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und besitzt das Potential, das Risiko für eine gastrointestinale Perforation zu erhöhen. Tritt bei Patienten eine gastrointestinale Perforation auf, muss deren Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Schwere Blutung

Ramucirumab ist eine antiangiogene Therapie und besitzt das Potential, das Risiko für schwere Blutungen zu erhöhen. Tritt bei Patienten eine Grad 3 oder 4 Blutung auf, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die eine Behandlung mit Antikoagulantien oder andere das Blutungsrisiko erhöhende Begleittherapien erhalten oder prädisponiert für Blutungen sind, sollte regelmäßig das Blutbild und die Gerinnungsparameter überprüft werden.

Es wurde von schweren gastrointestinalen Blutungen einschließlich tödlicher Ereignisse bei Patienten mit Magenkarzinom und einer Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel berichtet.

#### Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien mit Ramucirumab wurden infusionsbedingte Reaktionen (IRR) berichtet. Die meisten Ereignisse traten während oder nach der ersten oder zweiten Ramucirumab-Infusion auf. Die Patienten sollten während der Infusion auf Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet werden. Die Symptome beinhalten Rigor / Tremor, Rückenschmerzen / Spasmen, Schmerzen und/oder Engegefühl in der Brust, Schüttelfrost, Hitzewallungen, Dyspnoe, Giemen, Hypoxie und Parästhesie. In schweren Fällen beinhalteten die Symptome Bronchospasmen, supraventrikuläre Tachykardien und Hypotonie. Bei Patienten mit einem IRR Grad 3 oder 4 muss die Behandlung mit Ramucirumab sofort und endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Hypertonie

Mit Ramucirumab behandelte Patienten wiesen – verglichen mit der Placebo-Gruppe – eine erhöhte Inzidenz schwerer Hypertonien auf. In den meisten Fällen wurde die Hypertonie mithilfe einer Standardtherapie mit Antihypertensiva behandelt. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie waren von der Studienteilnahme

ausgeschlossen: Bei solchen Patienten darf eine Therapie mit Ramucirumab nicht begonnen werden, bis die vorbestehende Hypertonie unter Kontrolle gebracht ist. Während einer Behandlung mit Ramucirumab muss der Blutdruck überwacht werden. Bei schwerer Hypertonie muss die Behandlung mit Ramucirumab vorübergehend unterbrochen werden, bis der Blutdruck mithilfe einer Therapie unter Kontrolle gebracht ist. Wenn eine medizinisch signifikante Hypertonie mit einer antihypertensiven Therapie nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Beeinträchtigte Wundheilung

Der Einfluss von Ramucirumab bei Patienten mit schweren oder nicht-heilenden Wunden wurde nicht untersucht. In einer Tierstudie beeinträchtigte Ramucirumab die Wundheilung nicht. Da Ramucirumab eine antiangiogene Therapie ist und ein Potential für einen negativen Einfluss auf die Wundheilung haben kann, muss die Ramucirumab-Therapie mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation unterbrochen werden. Die Entscheidung über eine Fortsetzung der Behandlung mit Ramucirumab sollte anhand der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.

Falls ein Patient während der Therapie eine Komplikation bei der Wundheilung erleidet, muss die Behandlung mit Ramucirumab unterbrochen werden, bis die Wunde vollständig verheilt ist (siehe Abschnitt 4.2).

#### Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C), Zirrhose mit hepatischer Enzephalopathie, klinisch signifikantem Aszites durch Zirrhose oder einem hepatorenalen Syndrom muss Ramucirumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten sollte Ramucirumab nur verwendet werden, wenn die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung positiv im Hinblick auf das Risiko eines progressiven Leberversagens eingeschätzt wird.

#### Fisteln

Patienten, die mit Cyramza behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Fisteln aufweisen. Sollten sich Fisteln entwickeln, muss die Behandlung mit Ramucirumab endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Proteinurie

Bei Ramucirumab-Patienten wurde eine höhere Inzidenz an Proteinurie als bei Placebo-Patienten berichtet. Patienten müssen hinsichtlich einer Entstehung oder Verschlechterung einer Proteinurie während der Ramucirumab-Therapie beobachtet werden. Falls der Urinteststreifen  $\geq 2+$  anzeigt, sollte 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Die Ramucirumab-Therapie muss vorübergehend unterbrochen werden, falls die Proteinausscheidung im Urin bei  $\geq 2$  g/24h liegt. Wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder unter 2g/24h liegt, kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden. Eine zweite Dosisreduktion wird empfohlen, wenn die Proteinausscheidung im Urin wieder auf  $\geq 2$  g/24h ansteigt. Ramucirumab muss endgültig abgesetzt werden, wenn die Proteinausscheidung bei  $>3$  g/24h beträgt, oder wenn ein nephrotisches Syndrom auftritt (siehe Abschnitt 4.2).

#### Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (berechnete Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min.) sind für die Therapie mit Ramucirumab keine Verträglichkeitsdaten verfügbar (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

#### Natriumkontrollierte Diät

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 17 mg Natrium, und jede 50 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 85 mg Natrium. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Ramucirumab und Paclitaxel beobachtet. Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde durch eine Begleittherapie mit Ramucirumab nicht verändert, und die Pharmakokinetik von Ramucirumab wurde durch Paclitaxel nicht verändert.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Gebärfähige Frauen / Kontrazeption bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Cyramza nicht schwanger zu werden und müssen über die potentielle Gefährdung für die Schwangerschaft und den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähige Frauen müssen effektive Maßnahmen zur Kontrazeption während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung anwenden.

### Schwangerschaft

Es gibt keine Daten über die Anwendung von Ramucirumab bei schwangeren Frauen. Tierstudien sind für die Beurteilung der Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Da die Angiogenese ein wesentlicher Faktor für den Erhalt der Schwangerschaft und die Entwicklung des Fetus ist, kann die Hemmung der Angiogenese durch Ramucirumab zu unerwünschten Ereignissen auf die Schwangerschaft und beim Fetus führen. Cyramza darf nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das Risiko während der Schwangerschaft rechtfertigt. Wenn eine Patientin während der Therapie mit Ramucirumab schwanger wird, muss sie über das potentielle Risiko für die Schwangerschaft und das Risiko für den Fetus aufgeklärt werden. Die Behandlung mit Cyramza wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ramucirumab in die Muttermilch übergeht. Die Exkretion in die Milch und eine orale Aufnahme werden als gering eingeschätzt. Da ein Risiko für das Neugeborene / den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Frauen während der Therapie mit Cyramza das Stillen abbrechen und auch nach Therapieende mindestens 3 Monate nicht stillen.

### Fertilität

Daten zur Wirkung von Ramucirumab auf die humane Fertilität sind nicht verfügbar. Basierend auf Tierstudien wird angenommen, dass die weibliche Fertilität während der Therapie mit Ramucirumab wahrscheinlich beeinträchtigt ist (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cyramza hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Patienten Symptome entwickeln, die die Fähigkeit, sich zu konzentrieren und zu reagieren, beeinträchtigen, wird empfohlen, dass die Patienten so lange kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis die Symptomatik abgeklungen ist.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die schwersten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Ramucirumab-Behandlung (als Monotherapie oder in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie) waren:

- Gastrointestinale Perforation (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwere gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
- Arterielle thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4)

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Ramucirumab behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Fatigue / Asthenie, Neutropenie, Leukopenie, Diarrhoe, Epistaxis und Hypertonie.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom beobachtet wurden, werden unten nach den Systemorganklassen des MedDRA-Systems, der Häufigkeit und dem Schweregrad aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )
- Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )
- Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )  
 Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der RAINBOW-Studie, einer Phase 3-Studie bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom – randomisiert für eine Behandlung mit Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen bei  $\geq 5$  % der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der RAINBOW-Studie**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Cyramza plus Paclitaxel (n=327)		Placebo plus Paclitaxel (n=329)	
			Toxizität alle Grade (%)	Grad $\geq 3$ Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad $\geq 3$ Toxizität (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie	54,4	40,7	31,0	18,8
	Sehr häufig	Leukopenie	33,9	17,4	21,0	6,7
	Sehr häufig	Thrombozytopenie	13,1	1,5	6,1	1,8
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypoalbuminämie	11,0	1,2	4,9	0,9
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie <sup>a</sup>	25,1	14,7	5,8	2,7
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis	30,6	0,0	7,0	0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Gastrointestinale Blutungsereignisse <sup>b</sup>	10,1	3,7	6,1	1,5
	Sehr häufig	Stomatitis	19,6	0,6	7,3	0,6
	Sehr häufig	Diarrhoe	32,4	3,7	23,1	1,5
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Sehr häufig	Proteinurie	16,8	1,2	6,1	0,0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue / Asthenie	56,9	11,9	43,8	5,5
	Sehr häufig	Periphere Ödeme	25,1	1,5	13,7	0,6

<sup>a</sup> einschließlich hypertensive Kardiomyopathie.

<sup>b</sup> Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: anale Blutungen, blutige Diarrhoe, Magenblutungen, gastrointestinale Blutungen, Bluterbrechen, Blutstuhl, Hämorrhoiden-Blutungen, Mallory-Weiss-Syndrom, Teerstuhl, ösophageale Blutungen, rektale Blutungen und obere gastrointestinale Blutungen.

Klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei  $\geq 1$  % und  $< 5$  % der mit Ramucirumab plus Paclitaxel behandelten Patienten in der RAINBOW-Studie berichtet wurden, waren gastrointestinale Perforation (1,2 %



bei Ramucirumab plus Paclitaxel versus 0,3 % bei Placebo plus Paclitaxel) und Sepsis (3,1 % bei Ramucirumab plus Paclitaxel versus 1,8 % bei Placebo plus Paclitaxel).

#### Ramucirumab als Monotherapie

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen basierend auf den Ergebnissen der REGARD-Studie, einer Phase 3-Studie bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom – randomisiert für eine Behandlung mit Ramucirumab als Monotherapie plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC.

**Tabelle 3: Unerwünschte Arzneimittelreaktionen bei  $\geq 5$  % der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REGARD-Studie**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung <sup>a,b</sup>	CYRAMZA (n=236)		Placebo (n=115)	
			Toxizität alle Grade <sup>c</sup> (%)	Grad 3-4 Toxizität (%)	Toxizität alle Grade (%)	Grad 3-4 Toxizität (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokaliämie <sup>d</sup>	5,9	2,1	5,2	0,9
	Häufig	Hyponatriämie	5,5	3,4	1,7	0,9
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen	9,3	0	3,5	0
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie <sup>e</sup>	16,1	7,6	7,8	2,6
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen <sup>f</sup>	28,8	5,9	27,8	2,6
	Sehr häufig	Diarrhoe	14,4	0,8	8,7	1,7

<sup>a</sup> Bevorzugter Begriff nach MedDRA (Version 15.0)

<sup>b</sup> Es gab keine Grad 5 Nebenwirkungen von CYRAMZA. Es gab eine (1) Grad 4-Hypokaliämie und eine (1) Grad 4-Hyponatriämie.

<sup>c</sup> Siehe NCI CTCAE-Kriterien (Version 4.0) für jeden Toxizitätsgrad.

<sup>d</sup> Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Blut-Kaliumspiegel erniedrigt und Hypokaliämie

<sup>e</sup> Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Blutdruck erhöht und Hypertonie

<sup>f</sup> Bevorzugter Begriff nach MedDRA einschließlich: Bauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und Leberschmerzen

Klinisch relevante Nebenwirkungen, die bei  $\geq 1$  % und  $< 5$  % der mit Ramucirumab behandelten Patienten in der REGARD-Studie berichtet wurden, waren: Neutropenie, arterielle thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4), Darmverschluss, Epistaxis und Ausschlag.

Klinisch relevante Ereignisse (einschließlich Grad  $\geq 3$ ) assoziiert mit antiangiogener Therapie, die bei mit Ramucirumab behandelten Patienten über alle klinischen Studien hinweg berichtet wurden, waren: gastrointestinale Perforationen, infusionsbedingte Reaktionen und Proteinurie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen:

## 4.9 Überdosierung

Es gibt keine Daten zu einer Überdosierung beim Menschen. Cyramza ist in einer Phase 1-Studie mit bis zu 10 mg/kg alle 2 Wochen untersucht worden, ohne dabei eine maximal tolerierbare Dosis zu erreichen. Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollte eine unterstützende Therapie erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

#### Wirkmechanismus

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor-2 (VEGF Rezeptor-2) ist der wichtigste Rezeptor der durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor induzierten Angiogenese. CYRAMZA (Ramucirumab) ist ein humaner Antikörper, der spezifisch an den VEGF Rezeptor-2 bindet, und die Bindung von VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D blockiert. Dadurch verhindert Ramucirumab die Liganden-stimulierte Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und der nachgeordneten Signalkaskaden, einschließlich der p44/p42 Mitogen-aktivierten Proteinkinasen, wodurch die Liganden-induzierte Proliferation und Migration der humanen Endothelzellen neutralisiert wird.

#### Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

##### RAINBOW-Studie

Die RAINBOW-Studie, eine globale, randomisierte, doppelblinde Studie zu Cyramza plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel, wurde bei 665 Patienten mit einem metastasierten oder lokal rezidivierten, inoperablen Magenkarzinom (einschließlich GEJ-Adenokarzinom) nach einer Platin- und Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie (mit oder ohne Anthrazykline) durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) und die sekundären Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (PFS) und allgemeine Ansprechraten (overall response rate: ORR). Die Patienten mussten einen Progress während oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie aufweisen und einen ECOG-Performance Status (PS) von 0-1 haben. Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis für eine Therapie mit Cyramza plus Paclitaxel (n=330) oder Placebo plus Paclitaxel (n=335) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geographischer Region, Zeit bis zum Progress seit Beginn der Erstlinien-Therapie (< 6 Monate versus  $\geq$  6 Monate) und der Messbarkeit der Erkrankung. Cyramza mit 8 mg/kg oder Placebo wurden als intravenöse Infusion alle 2 Wochen (Tag 1 und 15) eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Paclitaxel wurde in einer Dosis von 80 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus gegeben.

Die Mehrzahl der in der Studie randomisierten Patienten (75%) erhielt vorher eine Kombination aus Platin plus Fluoropyrimidin ohne Anthrazyklin. Die Anderen (25%) erhielten zuvor Platin plus Fluoropyrimidin plus Anthrazyklin. 2/3 der Patienten hatten einen Progress während ihrer Erstlinien-Therapie (66,8%). Demographische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren grundsätzlich zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen: das mediane Alter war 61 Jahre; 71% der Patienten waren Männer; 61% waren Weiße, 35% Asiaten; der ECOG PS war 0 für 39% der Patienten und 1 für 61% der Patienten; 81% der Patienten hatten eine messbare Erkrankung und 79% hatten ein Magenkarzinom; 21% hatten ein GEJ-Adenokarzinom. Die Mehrzahl der Patienten (76%) hatte einen Progress innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinien-Therapie. Für Patienten, die mit Cyramza plus Paclitaxel behandelt wurden, betrug die mediane Therapiedauer 19 Wochen, und für Patienten mit Placebo plus Paclitaxel betrug die mediane Therapiedauer 12 Wochen. Die mediane relative Dosisintensität von Cyramza war 98,6% und von Placebo 99,6%. Die mediane relative Dosisintensität von Paclitaxel betrug 87,7% für den Behandlungsarm mit Cyramza plus Paclitaxel und 93,2% für den Behandlungsarm mit Placebo plus Paclitaxel. Eine ähnliche Prozentzahl an Patienten brachen die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab: 12% der Patienten, die mit Cyramza plus Paclitaxel behandelt wurden verglichen mit 11% der Patienten, die mit Placebo plus Paclitaxel behandelt wurden. 47,9% der Patienten erhielten nach dem Ende der Studientherapie mit Cyramza plus Paclitaxel eine weitere systemische Krebstherapie, verglichen mit 46,0% der Patienten, die Placebo plus Paclitaxel erhalten hatten.

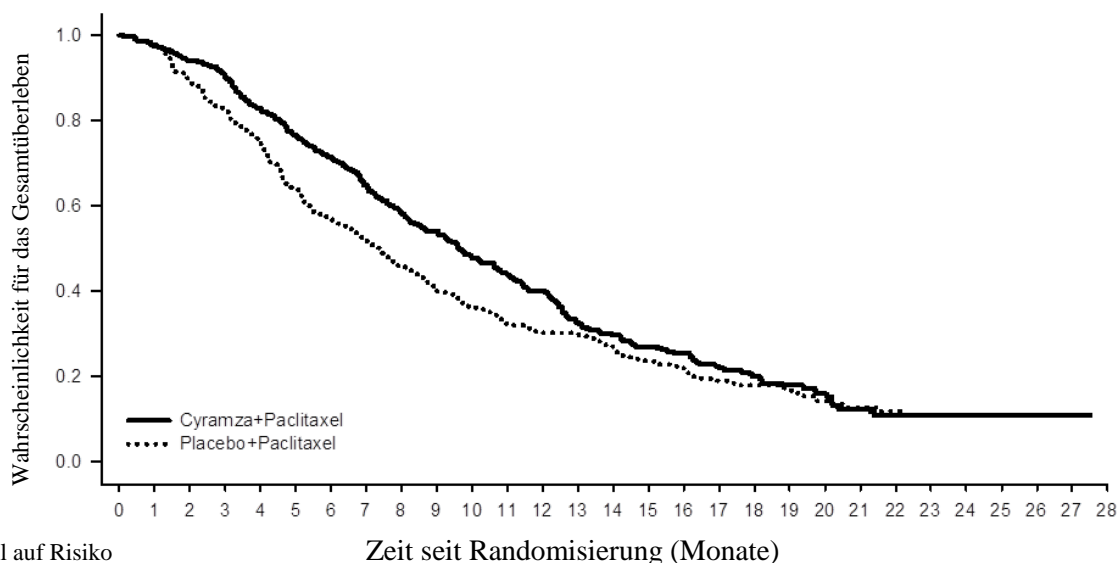
Bei Patienten, die Cyramza plus Paclitaxel erhalten hatten, verbesserte sich das Gesamtüberleben (OS) statistisch signifikant im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus Paclitaxel erhalten hatten (HR 0,807; 95% CI: 0,678 bis 0,962; p=0,0169). Die Verlängerung des medianes Gesamtüberlebens betrug 2,3 Monate für den Behandlungsarm mit Cyramza plus Paclitaxel: 9,63 Monate im Arm Cyramza plus Paclitaxel und 7,36 Monate im Arm Placebo plus Paclitaxel. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die Cyramza plus Paclitaxel erhielten, gegenüber Patienten mit Placebo plus Paclitaxel statistisch signifikant verbessert (HR= 0.635, 95% CI = 0.536-0.752, p <0,0001). Die Verlängerung des medianen PFS betrug 1,5 Monate für den Arm Cyramza plus Paclitaxel: 4,4 Monate für den Arm Cyramza plus Paclitaxel und 2,9 Monate für Placebo plus Paclitaxel. Die objektive Ansprechrates (komplettes Ansprechen [CR] + partielles Ansprechen [PR]) verbesserte sich signifikant bei Patienten, die Cyramza plus Paclitaxel erhalten hatten im Vergleich zu denen mit Placebo plus Paclitaxel (Odds Ratio 2,140; 95% CI: 1,499-3,160; p=0,0001). Die objektive Ansprechrates (ORR) von Cyramza plus Paclitaxel lag bei 27,9% und von Placebo plus Paclitaxel bei 16,1%. Verbesserungen bei OS und PFS wurden konsistent in den vorher festgelegten Subgruppen basierend auf Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und in den meisten anderen vorher festgelegten Subgruppen beobachtet. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 4 gezeigt.

**Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – Intent-to-Treat (ITT)-Population**

	<b>Cyramza plus Paclitaxel N=330</b>	<b>Placebo plus Paclitaxel N=335</b>
<b>Gesamtüberleben, Monate</b>		
Median (95% CI)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Hazard Ratio (95% CI)	0,807 (0,678; 0,962)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	0,0169	
<b>Progressionsfreies Überleben, Monate</b>		
Median (95% CI)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Hazard Ratio (95% CI)	0,635 (0,536; 0,752)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	<0,0001	
<b>Objektive Ansprechrates (CR +PR)</b>		
Rate in Prozent (95% CI)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Odds Ratio	2,140 (1,449; 3,160)	
Stratifizierter CMH p-Wert	0,0001	

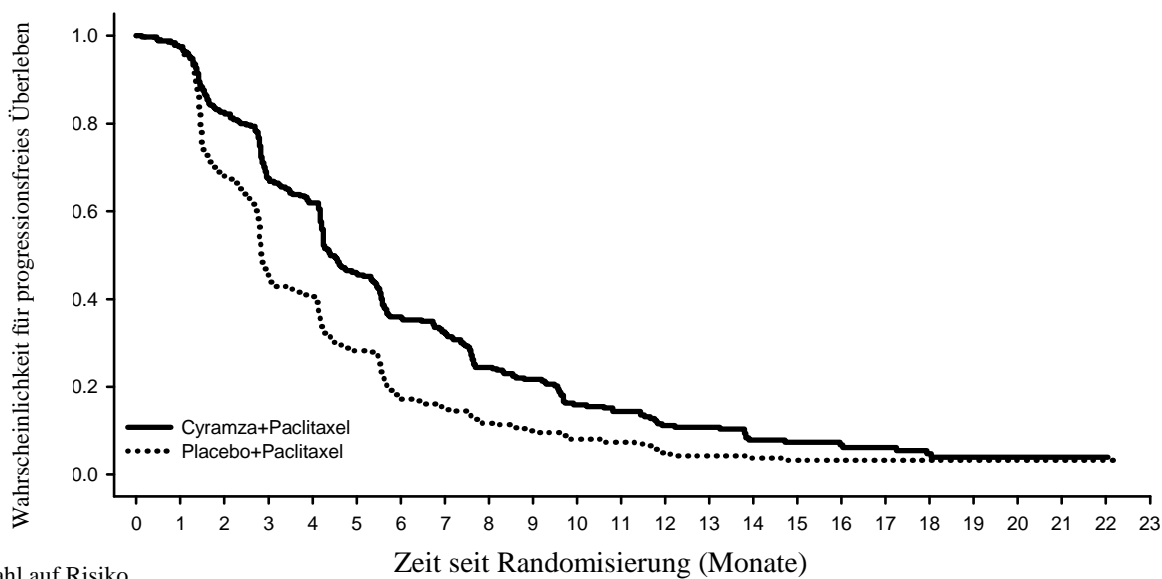
Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (confidence interval), CR = komplettes Ansprechen (complete response), PR =partielles Ansprechen (partial response), CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens für Cyramza plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in der RAINBOW-Studie**



Anzahl auf Risiko	Zeit seit Randomisierung (Monate)														
Cyramza+Paclitaxel	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0
Placebo+Paclitaxel	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0

**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben für Cyramza plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in der RAINBOW-Studie**



Anzahl auf Risiko	Zeit seit Randomisierung (Monate)											
Cyramza+Paclitaxel	330	259	188	104	70	43	28	15	11	7	3	1
Placebo+Paclitaxel	335	214	124	50	34	21	12	8	5	3	3	3

**REGARD-Studie**

Die REGARD-Studie, eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie mit Cyramza plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC, wurde bei 355 Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidiviertem, inoperablem Magenkarzinom (einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs [GEJ]) nach einer Platin- oder Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS - Overall Survival), und die sekundären Endpunkte beinhalteten progressionsfreies Überleben (PFS). Die Patienten mussten im metastasierten Stadium einen Tumorprogress während der Erstlinien-Behandlung oder innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie aufweisen oder einen Progress während einer adjuvanten Therapie oder innerhalb von 6

Monaten nach der letzten Dosis einer adjuvanten Therapie aufweisen. Zusätzlich mussten die Patienten einen ECOG PS von 0 oder 1 haben. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, musste bei den Patienten ein Gesamtbilirubin von  $\leq 1,5$  mg/dl und Werte von AST und ALT  $\leq 3$ -facher oberer Normalwert (ULN) oder  $\leq 5$ -facher oberer Normalwert bei vorhandenen Lebermetastasen bestimmt worden sein.

Die Patienten wurden in einem 2:1 Verhältnis randomisiert, um entweder eine intravenöse Infusion von Cyramza 8 mg/kg (n=238) oder Placebo (n=117) alle 2 Wochen zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate ( $\geq 10\%$  versus  $< 10\%$ ), geographischer Region und Sitz des Primärtumors (Magen versus gastroösophagealer Übergang) stratifiziert.

Demographische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren vergleichbar. Der ECOG Performance Status war 1 bei 72% der Patienten. Es wurden keine Patienten mit einer Leberzirrhose Child-Pugh B oder C in die Studie eingeschlossen. 11% der Cyramza-Patienten und 6% der Placebo-Patienten brachen die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Das Gesamtüberleben war bei Patienten, die Cyramza erhalten hatten, statistisch signifikant länger als bei Placebo-Patienten (Hazard Ratio [HR] 0,776; 95% CI: 0,603 bis 0,998; p=0,0473). Dies entspricht einem um 22% verringerten Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf 5,2 Monate für Cyramza gegenüber 3,8 Monaten für Placebo. Das progressionsfreie Überleben war bei Patienten, die Cyramza erhielten, gegenüber Placebo-Patienten statistisch signifikant länger (HR= 0.483, 95% CI = 0.376-0.620, p <0,0001). Dies entspricht einem um 52% reduzierten Progressions- oder Sterberisiko und einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 1,3 Monaten für Placebo auf 2,1 Monate für Cyramza. Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 5 gezeigt.

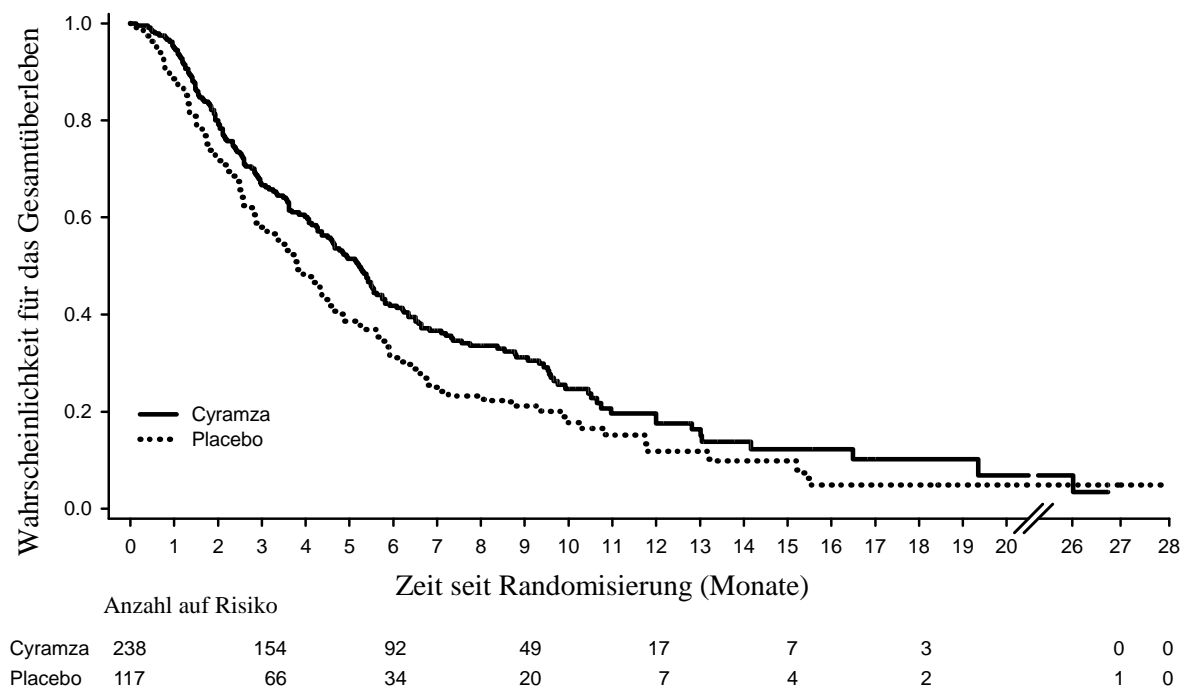
**Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten – Intent-to-treat (ITT)-Population**

	<b>Cyramza N=238</b>	<b>Placebo N=117</b>
Gesamtüberleben, Monate		
Median (95% CI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8;4,7)
Hazard Ratio (95% CI)	0.776 (0,603; 0,998)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	0,0473	
Progressionsfreies Überleben, Monate		
Median (95% CI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Hazard Ratio (95% CI)	0.483 (0,376; 0,620)	
Stratifizierter Log-rank p-Wert	p<0,0001	
Rate des PFS über 12 Wochen % (95% CI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (confidence interval)

PFS = progressionsfreies Überleben

**Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben für Cyramza versus Placebo in der REGARD-Studie**



Patienten mit einem ECOG-Performance Status (PS)  $\geq 2$  (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group) Patienten mit ECOG  $\geq 2$  waren von den pivotalen Studien ausgeschlossen. Deshalb sind Verträglichkeit und Wirksamkeit von Cyramza in dieser Patientengruppe unbekannt.

Basierend auf begrenzten Daten der REGARD-Studie in Bezug auf HER2-positive Magenkarzinome oder GEJ-Adenokarzinome und auf Patienten mit einer Vorbehandlung mit Trastuzumab (in der RAINBOW-Studie) wird es für unwahrscheinlich gehalten, dass Cyramza eine nachteilige oder gar keine Wirkung bei Patienten mit einem HER2-positiven Magenkarzinom hat. Subgruppenanalysen (*post hoc* und unstratifiziert) der mit Trastuzumab vorbehandelten Patienten in der RAINBOW-Studie (n= 39) deuteten auf einen Überlebensvorteil bei diesen Patienten hin (HR 0.679, 95% CI 0.327, 1.419) und belegten einen Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) (HR 0.399, 95% CI 0.194, 0.822).

### Immunogenität

Patienten aus zwei Phase III-Studien, RAINBOW und REGARD, wurden an mehreren Zeitpunkten auf Anti-Drug-Antikörper (ADAs) untersucht. Von 956 Patienten wurden Proben untersucht: 527 Ramucirumab-behandelte Patienten und 429 Kontrollpatienten. Elf (2,2%) der mit Ramucirumab behandelten Patienten und zwei (0,5%) der Kontrollpatienten entwickelten ADAs. Keiner der Patienten mit ADAs entwickelte eine infusionsbedingte Reaktion. Kein Patient entwickelte neutralisierende Antikörper gegen Ramucirumab. Die Daten reichen nicht aus, um den Effekt der ADAs auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Ramucirumab einzuschätzen.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cyramza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Adenokarzinomen des Magens gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Im Serum von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom lag das geometrische Mittel der  $C_{\min}$  nach einer Dosierung von Ramucirumab 8 mg/kg alle 2 Wochen als Monotherapie bei 49,5  $\mu\text{g/ml}$  (Bereich 6,3-228  $\mu\text{g/ml}$ ) bzw. 74,4  $\mu\text{g/ml}$  (Bereich 13,8-234  $\mu\text{g/ml}$ ) vor Gabe der vierten bzw. der siebten Dosis.

### Resorption

Cyramza wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Verabreichungsarten durchgeführt.

### Verteilung

Basierend auf der Populations-Pharmakokinetischen Methode (PopPK) betrug das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State für Ramucirumab 5,5 Liter.

### Metabolismus

Der Metabolismus von Ramucirumab wurde nicht untersucht. Antikörper werden hauptsächlich durch katabole Prozesse abgebaut.

### Elimination

Basierend auf der PopPK betrug die mittlere Clearance von Ramucirumab 0,014 l/Std., und die mittlere Halbwertszeit betrug 15 Tage.

### Zeit- und Dosisabhängigkeit

In einem Bereich zwischen 6 mg/kg und 20 mg/kg gab es in der Pharmakokinetik von Ramucirumab keine klare Abweichung von einer Dosis-Proportionalität. Bei einer Gabe von Ramucirumab alle 2 Wochen wurde ein Akkumulationsverhältnis von 1,5 beobachtet. Basierend auf Simulationen anhand des PopPK-Modells sollte ein Steady State mit der sechsten Dosis erreicht werden.

### Ältere Patienten

Bei Patienten  $\geq 65$  Jahre ergab sich basierend auf der PopPK kein Unterschied in der Ramucirumab-Exposition im Vergleich zu Patienten  $< 65$  Jahre.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Ramucirumab zu untersuchen. Basierend auf der PopPK war die Ramucirumab-Exposition bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (berechnete Kreatinin-Clearance [CrCl]  $\geq 60$  bis  $< 90$  ml/min), moderater Niereninsuffizienz (CrCl  $\geq 30$  bis  $< 60$  ml/min) und bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl  $\geq 90$  ml/min) vergleichbar. Es sind keine Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl  $< 30$  ml/min) verfügbar.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Ramucirumab zu untersuchen. Basierend auf der PopPK war die Ramucirumab-Exposition bei Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung (nach NCI-Kriterien: Gesamtbilirubin 1,0- bis 1,5-facher oberer Normalwert (ULN) oder AST  $>$  ULN) ähnlich zu der von Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin und AST  $\leq$  ULN). Ramucirumab wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin  $> 1,5$  bis  $\leq 3,0$  ULN und jeglichem AST bzw. Gesamtbilirubin  $> 3,0$  ULN und jeglichem AST) nicht untersucht.

### Andere spezielle Populationen

Basierend auf der PopPK hatten die folgenden Kovariablen keinen Einfluss auf die Ramucirumab-Exposition: Alter (Bereich 19-86 Jahre), Geschlecht (316 Männer, 181 Frauen), ethnische Zugehörigkeit (337 Weiße und 139 Asiaten), Körpergewicht (Bereich 31,9-133,0 kg), Albumin-Spiegel (Bereich 15,5-64,8 g/l).

### Expositions-Wirkungs-Beziehung: RAINBOW-Studie

Expositions-Wirkungs-Analysen zeigten, dass Wirksamkeit und bestimmte Verträglichkeitsparameter von Ramucirumab mit der Ramucirumab-Exposition korrelierten. Bei Gabe von 8 mg/kg Ramucirumab an Tag 1 und Tag 15 eines 28-Tage-Zyklus war die Wirksamkeit, gemessen anhand der Verbesserungen von OS und PFS, mit steigenden Ramucirumab-Expositions-Bereichen assoziiert. Die Häufigkeit von Grad  $\geq 3$  Hypertonie, Neutropenie und Leukopenie war ebenso mit steigender Ramucirumab-Exposition erhöht.

### Expositions-Wirkungs-Beziehung: REGARD-Studie

Basierend auf limitierten PK-Daten wiesen Expositions-Wirkungs-Analysen darauf hin, dass die Wirksamkeit von Ramucirumab mit der Ramucirumab-Exposition korrelierte.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es wurden keine Studien an Tieren durchgeführt, um Ramucirumab in Bezug auf sein Potential zur Karzinogenität oder Genotoxizität zu testen.

Die Zielorgane, die bei wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen (Makaken) in Toxizitätsstudien erkannt wurden, waren Niere (Glomerulonephritis), Knochen (Verdickung und abnormale endochondriale Ossifikation der Wachstumsfuge) und weibliche Reproduktionsorgane (verringertes Gewicht von Ovarien und Uterus). Ein minimaler Grad an Entzündung und / oder mononuklearer Zellinfiltration wurde in verschiedenen Organen gesehen.

Reproduktionstoxizitätsstudien mit Ramucirumab wurden nicht durchgeführt. Dennoch ist anhand tierischer Modelle ein Zusammenhang zwischen Angiogenese, VEGF und VEGF Rezeptor 2 und kritischen Aspekten der weiblichen Reproduktion, embryofetaler Entwicklung und postnataler Entwicklung erkennbar. Basierend auf dem Wirkmechanismus von Ramucirumab ist es wahrscheinlich, dass Ramucirumab bei Tieren die Angiogenese hemmen wird und damit unerwünschte Effekte auf die Fertilität (Ovulation), die Plazentareifung, Entwicklung des Fetus und die postnatale Entwicklung hat.

Eine einzelne Dosis von Ramucirumab beeinträchtigte die Wundheilung bei Affen bei Anwendung eines Vollhautdefekt-Modells nicht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Histidin  
Histidinmonohydrochlorid  
Natriumchlorid  
Glycin (E640)  
Polysorbat 80 (E433)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Cyramza darf nicht mit Dextrose-Lösungen verabreicht oder gemischt werden.

Dieses Arzneimittel darf mit keinen anderen Arzneimitteln außer den in Abschnitt 6.6 aufgeführten gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

#### Nach Zubereitung

Eine Cyramza-Infusionslösung enthält keine antimikrobiellen Zusatzstoffe, wenn sie wie vorgeschrieben zubereitet wird.

Die chemische und physikalische Stabilität von Cyramza nach Zubereitung in einer 0,9%igen Natriumchlorid-Injektionslösung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und 4 Stunden bei 25 °C gezeigt.



Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt unverzüglich anzuwenden. Sofern nicht unverzüglich angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung / Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen, abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe.

50 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen, abgedichtet mit einem Aluminium-Verschluss mit einer Polypropylen-Abdeckkappe.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml.

Packung mit 2 Durchstechflaschen mit 10 ml.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 50 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht.

Verwenden Sie bei der Zubereitung der Infusionslösung eine aseptische Technik, um die Sterilität der zubereiteten Lösung zu gewährleisten.

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Überprüfen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen vor der Verdünnung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (das Konzentrat zur Herstellung einer Infusion sollte klar bis leicht opaleszent und farblos bis leicht gelblich sein, ohne sichtbare Partikel). Wenn Sie sichtbare Partikel und Verfärbungen feststellen, entsorgen Sie die Durchstechflasche.

Berechnen Sie Dosis und Volumen von Ramucirumab, wie es zur Herstellung einer Infusionslösung benötigt wird. Eine Durchstechflasche enthält entweder 100 mg oder 500 mg als 10 mg/ml Lösung Ramucirumab. Verwenden Sie nur Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung als Verdünnungsmittel.

##### Bei Nutzung von vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Basierend auf dem berechneten Volumen Ramucirumab entnehmen Sie das entsprechende Volumen der Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung aus dem vorgefüllten 250 ml Infusionsbehältnis. Überführen Sie das berechnete Volumen Ramucirumab auf aseptische Weise in das Infusionsbehältnis. Das Endvolumen in dem Behältnis sollte 250 ml betragen. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT SCHÜTTELN UND NICHT EINFRIEREN. Nicht mit anderen Infusionslösungen verdünnen. Nicht mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

##### Bei Nutzung von nicht-vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Überführen Sie auf aseptische Weise das berechnete Volumen an Ramucirumab in das leere Infusionsbehältnis. Geben Sie eine entsprechende Menge an Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung in das Infusionsbehältnis für ein Endvolumen von 250 ml. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT SCHÜTTELN UND NICHT

EINFRIEREN. Nicht mit anderen Infusionslösungen verdünnen. Nicht mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

- Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel kontrolliert werden. Bei sichtbaren Partikeln ist die Infusionslösung zu verwerfen.
- Verwerfen Sie die nicht genutzte Menge an Ramucirumab, die in der Durchstechflasche verbleibt, da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält.
- Applizieren Sie über eine Infusionspumpe: Für die Ramucirumab-Infusion muss ein separates Infusionsbesteck mit einem 0,22µm-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität genutzt werden, und das Infusionsbesteck muss mit einer Natriumchlorid 0,9% Lösung am Ende der Infusion gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den geltenden Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5  
NL-3991 RA Houten  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

<Datum der Erteilung der Zulassung {TT. Monat JJJJ}>  
<Datum der letzten Verlängerung der Zulassung {TT. Monat JJJJ}>

## **10. STAND DER INFORMATION**

<{MM.JJJJ}>  
<{TT.MM.JJJJ}>  
<{TT Monat JJJJ}>

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

ImClone Systems LLC  
33 ImClone Drive,  
Branchburg  
New Jersey  
NJ 08876  
Vereinigte Staaten

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG  
Teichweg 3  
D-35396 Giessen  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Ergebnisse der randomisierten, Dosisfindungs-, Pharmakokinetik (PK)- und Unbedenklichkeitsstudie zur Monotherapie mit Ramucirumab (I4T-MC-JVDB) einreichen. Diese Phase 2 Studie wird die PK und Unbedenklichkeit verschiedener Behandlungspläne untersuchen, inklusive Dosierungen, die höher sind als die zugelassene Dosierung von 8 mg/kg alle 2 Wochen bei einer Zweitlinientherapie des Magenkarzinoms.	01/04/2017 (PK-Ergebnisse) 01/04/2018 (finaler Studienabschlussbericht und Ergebnisse zur Unbedenklichkeit)

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A- ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**  
**CARTON - 10 ml Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Ramucirumab

**2. WIRKSTOFF**

Ein ml des Konzentrats enthält 10 mg Ramucirumab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

100 mg/10 ml  
1 Durchstechflasche  
2 Durchstechflaschen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Nicht schütteln.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5

NL-3991 RA, Houten

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Zul.-Nr.

EU/1/14/957/001 – 1 Durchstechflasche mit 10 ml

EU/1/14/957/002 – 2 Durchstechflaschen mit 10 ml

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**  
**CARTON - 50 ml Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Ramucirumab

**2. WIRKSTOFF**

Ein ml des Konzentrats enthält 10 mg Ramucirumab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

500 mg/ 50 ml  
1 Durchstechflasche

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Nicht schütteln.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5

NL-3991 RA, Houten

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Zul.-Nr.

EU/1/14/957/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Text auf Etikett – 10 ml Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Cyramza 10 mg/ml steriles Konzentrat  
Ramucirumab  
Zu intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

100 mg/10 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Text auf Etikett – 50 ml Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Cyramza 10 mg/ml steriles Konzentrat  
Ramucirumab  
Zu intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

500 mg/50 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**B- PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ramucirumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Anwendung dieses Arzneimittels begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Cyramza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cyramza beachten?
3. Wie ist Cyramza anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cyramza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Cyramza und wofür wird es angewendet?

Cyramza ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Ramucirumab enthält, der ein monoklonaler Antikörper ist. Dieses ist ein spezielles Eiweiß, das ein anderes auf Blutgefäßen vorhandenes Eiweiß (sogenannter VEGF-Rezeptor 2) erkennt und daran bindet. Dieser Rezeptor wird für die Bildung neuer Blutgefäße benötigt. Krebszellen brauchen neue Blutgefäße, um zu wachsen. Durch die Bindung an den VEGF-Rezeptor 2 und dessen Blockade unterbricht das Arzneimittel die Blutversorgung der Krebszellen. Cyramza wird in Kombination mit Paclitaxel, einem anderen Arzneimittel gegen Krebs, gegeben, um einen fortgeschrittenen Magenkrebs (oder Krebs am Übergang zwischen Speiseröhre und Magen) bei Erwachsenen zu behandeln, deren Krankheit nach einer vorherigen Arzneimitteltherapie gegen Krebs weiter fortschreitet.

Cyramza wird zur Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs (oder Krebs am Übergang zwischen Speiseröhre und Magen) bei Erwachsenen eingesetzt, deren Krankheit nach einer vorherigen Arzneimitteltherapie gegen Krebs weiter fortschreitet, und die für eine Kombinationstherapie mit Cyramza und Paclitaxel nicht geeignet sind.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cyramza beachten?

**Cyramza darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Ramucirumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **bevor** Sie Cyramza verabreicht bekommen, wenn Sie:

- einen Gesundheitszustand mit einem erhöhten Risiko für Blutungen haben. Sagen Sie Ihrem Arzt auch, falls Sie Arzneimittel einnehmen, die das Risiko für Blutungen vergrößern oder die die Blutgerinnung beeinflussen. In solchen Fällen wird Ihr Arzt regelmäßig Bluttests durchführen, um Ihr Blutungsrisiko zu überwachen.

- einen hohen Blutdruck haben. Cyramza kann zur Erhöhung des Blutdrucks führen. Ihr Arzt wird sicherstellen, dass Ihr Blutdruck unter Kontrolle ist, bevor Sie die Behandlung mit Cyramza beginnen. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck während der Behandlung mit Cyramza überwachen und, falls notwendig, Ihre blutdrucksenkenden Arzneimittel anpassen. Eventuell muss die Behandlung mit Cyramza unterbrochen werden, bis Ihr Blutdruck mit Arzneimitteln unter Kontrolle gebracht werden konnte. Wenn der Blutdruck nicht adäquat unter Kontrolle gebracht werden kann, muss Cyramza dauerhaft abgesetzt werden.
- sich einer geplanten Operation unterziehen werden, gerade eine Operation hinter sich haben, oder wenn Sie eine schlechte Wundheilung nach der Operation haben. Cyramza kann das Risiko von Problemen bei der Wundheilung erhöhen. Sie dürfen mindestens 4 Wochen lang vor der geplanten Operation kein Cyramza bekommen, und Ihr Arzt wird entscheiden, wann wieder mit der Therapie begonnen werden kann. Falls Sie eine schlecht heilende Wunde während der Therapie haben, wird Ihre Cyramza-Behandlung unterbrochen werden, bis die Wunde vollständig ausgeheilt ist.
- eine schwere Lebererkrankung haben (Zirrhose) und begleitende Beschwerden, wie eine übermäßige Ansammlung an Flüssigkeit in Ihrem Bauchraum (Aszites). Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob der Nutzen für Sie größer als die möglichen Risiken ist.
- schwere Nierenprobleme haben. Es liegen keine Daten über einen sicheren Einsatz von Cyramza bei Patienten mit stark beeinträchtigter Nierenfunktion vor.

Sprechen Sie **sofort** mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, falls das Folgende **während der Behandlung** mit Cyramza oder irgendwann **danach** bei Ihnen auftritt oder bei Ihnen festgestellt wird (oder wenn Sie nicht sicher sind, ob dies so ist):

- **Verschluss der Arterien durch ein Blutgerinnsel** (arterielle thromboembolische Ereignisse): Cyramza kann Blutgerinnsel in Ihren Arterien verursachen. Arterielle Blutgerinnsel können zu schweren Erkrankungen führen, einschließlich Herzinfarkt oder Schlaganfall. Symptome eines Herzinfarktes können Brustschmerzen oder Schwere in der Brust beinhalten. Symptome eines Schlaganfalls können plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Arm, Bein und Gesicht beinhalten, sich verwirrt fühlen, Schwierigkeiten beim Sprechen oder Verstehen von Anderen, plötzliche Schwierigkeiten beim Gehen, der Verlust des Gleichgewichts oder der Koordination oder plötzlicher Schwindel. Cyramza wird endgültig abgesetzt werden, falls Sie ein Blutgerinnsel in Ihren Arterien entwickeln.
- **Durchbruch der Darmwand** (gastrointestinale Perforation): Cyramza kann das Risiko für das Auftreten eines Durchbruchs Ihrer Darmwand erhöhen. Symptome können sein: schwere Bauchschmerzen, Übelkeit (Erbrechen), Fieber oder Schüttelfrost. Falls Sie einen Durchbruch Ihrer Darmwand entwickeln, wird Ihre Cyramza-Behandlung sofort und endgültig abgesetzt.
- **Schwere Blutungen**: Cyramza kann das Risiko schwerer Blutungen erhöhen. Symptome können sein: extreme Müdigkeit, Schwäche, Schwindel oder Änderungen der Farbe Ihres Stuhls. Cyramza wird sofort und endgültig abgesetzt werden, falls bei Ihnen schwere Blutungen auftreten.
- **Infusionsbedingte Reaktionen**: Infusionsbedingte Reaktionen können während einer Cyramza-Behandlung vorkommen, weil Cyramza als intravenöse Infusion gegeben wird (siehe Abschnitt 3). Ihr Arzt oder Ihr medizinisches Fachpersonal wird Sie auf Nebenwirkungen überwachen, während Sie die Infusion verabreicht bekommen. Symptome können sein: erhöhte Muskelspannung, Rückenschmerzen, Brustschmerzen und/oder Engegefühl, Schüttelfrost, Hitzewallungen, Schwierigkeiten beim Atmen, Keuchen und Gefühle wie Zittern oder Taubheit in Händen oder Füßen. In schweren Fällen können auch Symptome wie Atemprobleme durch verengte Luftwege, schnellerer Herzschlag oder Gefühle einer nahenden Ohnmacht auftreten. Cyramza wird sofort und endgültig abgesetzt werden, falls bei Ihnen schwere infusionsbedingte Reaktionen auftreten.



- **Unnatürliche, schlauchförmige Verbindungen innerhalb des Körpers (Fisteln):** Cyramza könnte das Risiko für Fisteln zwischen inneren Organen und der Haut oder anderen Geweben erhöhen. Cyramza wird sofort und endgültig abgesetzt werden, falls bei Ihnen eine Fistel auftritt.
- **Von der Norm abweichende Urinuntersuchung (Proteinurie, Eiweiß im Urin):** Cyramza kann das Risiko erhöhen, dass die Eiweißmenge im Urin von der Norm abweicht oder sich der Wert weiter verschlechtert. Die Behandlung mit Cyramza muss möglicherweise vorübergehend unterbrochen werden, bis sich die Eiweißmenge im Urin verringert. Die Behandlung kann dann mit einer geringeren Dosierung wieder aufgenommen werden oder muss endgültig abgesetzt werden, falls sich die Eiweißausscheidung im Urin nicht ausreichend zurückgeht.

### **Kinder und Jugendliche**

Cyramza sollte nicht Patienten unter 18 Jahren verabreicht werden, weil keine Informationen darüber verfügbar sind, wie es in dieser Altersgruppe wirkt.

### **Andere Arzneimittel und Cyramza**

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, vor Kurzem eingenommen haben oder einnehmen möchten. Dies betrifft auch rezeptfreie oder pflanzliche Arzneimittel.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Bevor Sie die Behandlung beginnen, müssen Sie Ihrem Arzt mitteilen, falls Sie schwanger sind oder stillen, oder falls Sie annehmen, schwanger sein zu können oder planen, schwanger zu werden. Vermeiden Sie, schwanger zu werden, wenn Sie sich der Behandlung mit diesem Arzneimittel unterziehen, sowie mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis Cyramza. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über für Sie geeignete Methoden zur Schwangerschaftsverhütung.

Da Cyramza die Bildung neuer Blutgefäße hemmt, kann die Wahrscheinlichkeit verringert sein, schwanger zu werden oder eine Schwangerschaft aufrechtzuerhalten. Es kann auch dem ungeborenen Baby Schaden zufügen. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht während einer Schwangerschaft. Falls Sie während der Therapie mit Cyramza schwanger werden sollten, wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, ob der Nutzen der Behandlung für Sie größer ist als das mögliche Risiko für Sie und Ihr ungeborenes Kind.

Es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht und ob ein Einfluss auf den gestillten Säugling besteht. Deshalb sollten Sie Ihr Baby nicht stillen, während Sie mit Cyramza behandelt werden, sowie für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht bekannt, ob sich Cyramza auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirkt. Wenn Sie jedoch bei sich wahrnehmen, dass Ihre Fähigkeit sich zu konzentrieren oder Ihre Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sind, sollten Sie nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abklingt.

### **Cyramza enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält Natriumchlorid.

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 17 mg Natrium (weniger als 1 mmol).

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält ungefähr 85 mg Natrium (3.7 mmol).

Dies sollte bei Patienten, die sich unter einer kontrollierten Natrium-Diät befinden, berücksichtigt werden.

## **3. Wie ist Cyramza anzuwenden?**

Diese Behandlung gegen Krebs wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden.

## **Dosierung und Häufigkeit der Anwendung**

Die zur Behandlung Ihrer Erkrankung benötigte Menge Cyramza wird von Ihrem Arzt oder Apotheker anhand Ihres Körpergewichts berechnet.

Die empfohlene Dosis Cyramza zur Behandlung von Magenkrebs beträgt 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht einmal alle zwei Wochen.

Die Anzahl der Infusionen, die Sie erhalten werden, hängt davon ab, wie Sie auf die Behandlung reagieren. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

## **Art der Verabreichung**

Cyramza ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (auch genannt „steriles Konzentrat“). Ein Apotheker, das medizinische Fachpersonal oder ein Arzt wird den Inhalt der Durchstechflasche vor dem Gebrauch mit einer 0.9%igen Natriumchloridlösung verdünnen. Dieses Arzneimittel wird als Infusion über einen Zeitraum von etwa 60 Minuten verabreicht.

## **Begleitmedikation**

Bevor Ihnen Cyramza verabreicht wird, werden Ihnen möglicherweise zusätzliche Arzneimittel gegeben, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu reduzieren. Falls während der Behandlung mit Cyramza eine infusionsbedingte Reaktion auftreten sollte, erhalten Sie vor jeder weiteren Infusion eine Begleitmedikation.

## **Dosisanpassung**

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie während der Infusion auf Nebenwirkungen überwachen.

Falls bei Ihnen während der Behandlung eine infusionsbedingte Reaktion auftreten sollte, wird die Infusionsdauer für diese und alle weiteren Infusionen verlängert.

Während der Behandlung wird die Eiweißmenge in Ihrem Urin regelmäßig überprüft. Je nach Ergebnis kann die Behandlung mit Cyramza möglicherweise vorübergehend unterbrochen werden. Sobald die Eiweißausscheidung auf einen bestimmten Wert absinkt, kann die Behandlung mit einer geringeren Dosis wieder aufgenommen werden.

## **Die Behandlung mit Cyramza wird vorübergehend unterbrochen,**

- falls bei Ihnen Bluthochdruck auftritt, bis dieser mit einem Arzneimittel gesenkt wurde.
- falls bei Ihnen Probleme bei der Wundheilung auftreten, bis die Wunde verheilt ist.
- falls eine Operation geplant ist, vier Wochen vor der Operation.

## **Die Behandlung mit Cyramza wird endgültig beendet,**

- falls sich ein Blutgerinnsel in Ihren Blutgefäßen (Arterien) bildet.
- falls ein Durchbruch Ihrer Darmwand auftritt.
- falls schwere Blutungen auftreten.
- falls eine schwere infusionsbedingte Reaktion auftritt.
- falls bei Ihnen ein Bluthochdruck auftritt, der mit Arzneimitteln nicht gesenkt werden kann.
- falls die Eiweißmenge in Ihrem Urin einen bestimmten Wert überschreitet oder eine schwerwiegende Nierenerkrankung auftritt (nephrotisches Syndrom).
- falls bei Ihnen unnatürliche, schlauchförmige Verbindungen innerhalb des Körpers (Fisteln) entstehen.

## **Wenn Sie Cyramza in Kombination mit Paclitaxel erhalten**

Paclitaxel wird auch als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht. Wenn Sie Paclitaxel am selben Tag wie Cyramza bekommen, wird es nach Ende der Cyramza-Infusion verabreicht.

Die benötigte Menge an Paclitaxel hängt von Ihrer Körperoberfläche ab. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihre Körperoberfläche anhand Ihrer Körpergröße und Ihres Gewichtes berechnen und die passende Dosis für Sie festlegen. Die empfohlene Paclitaxel-Dosis beträgt 80 mg pro Quadratmeter (m<sup>2</sup>) Körperoberfläche einmal wöchentlich über 3 Wochen, gefolgt von 1 Woche ohne Behandlung.

Vor jeder Paclitaxel-Infusion werden Ihre Blutwerte kontrolliert, um festzustellen, ob die Anzahl Ihrer Blutkörperchen hoch genug und Ihre Leberfunktion ausreichend ist.

Lesen Sie die Paclitaxel-Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie **sofort** mit Ihrem Arzt, falls eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit Cyramza bei Ihnen auftritt oder bei Ihnen festgestellt wird (siehe auch **Was sollten Sie vor der Anwendung von Cyramza beachten?**):

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bei bis zu 1 von 10 Menschen auftreten):

- **Durchbruch der Darmwand:** Es handelt sich um ein Loch, das sich im Magen oder Darm entwickelt. Anzeichen können schwere Bauchschmerzen, Übelkeit (Erbrechen), Fieber oder Schüttelfrost sein.
- **Schwere Blutungen in Ihrem Darm:** Symptome können sein: extreme Müdigkeit, Schwäche, Schwindel oder Änderungen der Farbe Ihres Stuhls.
- **Blutgerinnsel in den Arterien:** arterielle Blutgerinnsel können zum Herzinfarkt oder Schlaganfall führen. Anzeichen dafür können Brustschmerzen oder Druck in der Brust sein. Anzeichen für einen Schlaganfall können sein: plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in den Armen, Beinen oder im Gesicht, Verwirrung, Schwierigkeiten beim Sprechen oder Verstehen von Anderen, plötzliche Schwierigkeiten beim Gehen, Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen oder plötzlicher Schwindelanfall.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden anderen Nebenwirkungen auftritt:**

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann bei mehr als 1 von 10 Menschen auftreten):

- Gefühl von Müdigkeit oder Schwäche
- Niedrige Anzahl an weißen Blutkörperchen (könnte das Risiko für Infektionen erhöhen)
- Durchfall
- Nasenbluten
- Bauchschmerzen
- Anschwellen von Händen, Füßen und Beinen bedingt durch verminderte Ausscheidung von Wasser (Flüssigkeitsansammlung)
- Hoher Blutdruck
- Entzündung im Mund
- Eiweiß im Urin (abnormer Urintest)
- Niedrige Anzahl an Blutplättchen (Blutzellen, die dem Blut bei der Gerinnung helfen)
- Niedrige Werte eines Bluteiweißes (Albumin)

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bei bis zu 1 von 10 Menschen auftreten):

- Darmverschluss; Symptome können Verstopfung und Bauchschmerzen sein.
- Hautausschlag
- Kopfschmerzen
- Niedrige Kaliumwerte im Blut (Hypokaliämie), was zu Muskelschwäche, Muskelzuckungen oder verändertem Herzrhythmus führen kann.
- Niedrige Natriumwerte im Blut (Hyponatriämie), was zu Müdigkeit, Verwirrtheit oder Muskelzuckungen führen kann.
- Schwere Infektion (Sepsis)

Während einer Cyramza-Behandlung können infusionsbedingte Reaktionen vorkommen.

Cyramza kann zu Veränderungen bei Labortests führen. Von den oben aufgeführten Nebenwirkungen sind dies: niedrige Anzahl an weißen Blutkörperchen; niedrige Anzahl an Blutplättchen; niedrige Albumin-, Kalium- oder Natrium-Blutwerte; Auftreten von Eiweiß im Urin

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Cyramza aufzubewahren?**

Dieses Arzneimittel ist für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Dieses Arzneimittel darf nach dem angegebenen Verfalldatum (auf dem Umkarton und der Durchstechflasche angegeben als „Verwendbar bis“) nicht mehr verwendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Infusionslösung darf nicht eingefroren oder geschüttelt werden. Die Lösung darf nicht verabreicht werden, falls Partikel und Verfärbungen sichtbar sind.

Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgen. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Cyramza enthält**

- Der Wirkstoff ist Ramucirumab. Jeder ml des sterilen Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Ramucirumab.
- Jede 10 ml Durchstechflasche enthält 100 mg Ramucirumab.
- Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 500 mg Ramucirumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Histidin, Histidinmonohydrochlorid, Natriumchlorid, Glycin (E640), Polysorbat 80 (E433) und Wasser zur Herstellung einer Injektionslösung (siehe Abschnitt 2 „Cyramza enthält Natrium“).

### **Wie Cyramza aussieht und Inhalt der Packung**

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (oder steriles Konzentrat) ist eine klare oder leicht opaleszente und farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit in einer Glas-Durchstechflasche mit einem Gummistopfen.

Cyramza ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- Eine 10 ml-Durchstechflasche
- Zwei 10 ml-Durchstechflaschen
- Eine 50 ml-Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5  
NL-3991 RA, Houten  
Niederlande

### **Hersteller**

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG  
Teichweg 3  
35396 Giessen  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

### **Danmark**

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

### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

### **Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

### **France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

### **Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

### **Hrvatska**

### **România**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

---

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die Durchstechflasche nicht schütteln.

Verwenden Sie bei der Zubereitung der Infusionslösung eine aseptische Technik, um die Sterilität der zubereiteten Lösung zu gewährleisten.

Jede Durchstechflasche ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Überprüfen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen vor der Verdünnung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte klar bis leicht opaleszent und farblos bis leicht gelblich ohne sichtbare Partikel sein). Wenn Sie sichtbare Partikel oder Verfärbungen feststellen, entsorgen Sie die Durchstechflasche.

Berechnen Sie Dosis und Volumen von Ramucirumab, die zur Herstellung einer Infusionslösung benötigt werden. Eine Durchstechflasche enthält entweder 100 mg oder 500 mg als Lösung mit 10 mg/ml Ramucirumab. Verwenden Sie nur eine sterile Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung als Verdünnungsmittel.

Bei Nutzung von vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Basierend auf dem berechneten Volumen Ramucirumab entnehmen Sie das entsprechende Volumen der Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung aus dem vorgefüllten 250 ml Infusionsbehältnis. Überführen Sie das berechnete Volumen Ramucirumab auf aseptische Weise in das Infusionsbehältnis. Das Endvolumen in dem Behältnis sollte 250 ml betragen. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT SCHÜTTELN UND NICHT EINFRIEREN. Nicht mit anderen Infusionslösungen verdünnen. Nicht mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

Bei Nutzung von nicht-vorgefüllten Infusionsbehältnissen:

Überführen Sie auf aseptische Weise das berechnete Volumen an Ramucirumab in das leere Infusionsbehältnis. Geben Sie eine entsprechende Menge an Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung in das Infusionsbehältnis für ein Endvolumen von 250 ml. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT SCHÜTTELN UND NICHT EINFRIEREN. Nicht mit anderen Infusionslösungen verdünnen. Nicht mit anderen elektrolythaltigen Infusionen oder Arzneimitteln über den gleichen venösen Zugang verabreichen.

Nach Verdünnung und Zubereitung muss das Arzneimittel unverzüglich angewendet werden. Sofern nicht unverzüglich angewendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

Parenteral zu applizierende Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel kontrolliert werden. Bei sichtbaren Partikeln ist die Infusionslösung zu verwerfen.

Verwerfen Sie die nicht genutzte Menge an Ramucirumab, die in der Durchstechflasche verbleibt, da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält.

Applizieren Sie über eine Infusionspumpe: Für die Ramucirumab-Infusion muss ein separates Infusionsbesteck mit einem 0,22µm-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität genutzt werden, und das Infusionsbesteck muss mit einer Natriumchlorid 0,9% Lösung am Ende der Infusion gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den geltenden Anforderungen zu entsorgen.