

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cyramza 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de ramucirumab.

Chaque flacon de 10 ml contient 100 mg de ramucirumab.

Chaque flacon de 50 ml contient 500 mg de ramucirumab.

Ramucirumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain produit à partir d'une lignée de cellules murines (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon de 10 ml contient environ 17 mg de sodium.

Chaque flacon de 50 ml contient environ 85 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile à diluer).

La solution à diluer est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, pH 6.0.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cyramza, en association avec le paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique avancé ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine (voir rubrique 5.1).

Cyramza en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique avancé ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine ou de fluoropyrimidine et pour lesquels un traitement en association avec le paclitaxel n'est pas approprié (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ramucirumab doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté en oncologie.

Posologie

Cancer gastrique et adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO)

Cyramza en association avec le paclitaxel

La dose recommandée de ramucirumab est de 8 mg/kg les jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours avant la perfusion de paclitaxel. La dose recommandée de paclitaxel est de 80 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes environ les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Avant chaque perfusion de paclitaxel, il convient d'effectuer une numération globulaire complète et une analyse biochimique du sang afin d'évaluer leur fonction hépatique. Les critères à remplir avant chaque perfusion de paclitaxel sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : Critères à remplir avant chaque administration de paclitaxel

	Critères
Neutrophiles	Jour 1 : $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Jours 8 et 15 : $\geq 1,0 \times 10^9/L$
Plaquettes	Jour 1 : $\geq 100 \times 10^9/L$ Jours 8 et 15 : $\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirubine	$\leq 1,5 \times$ limite supérieure normale (LSN)
Aspartate aminotransférase (ASAT) / Alanine aminotransférase (ALAT)	Absence de métastases hépatiques : ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ LSN Métastases hépatiques : ALAT/ASAT $\leq 5 \times$ LSN

Cyramza en monothérapie

La dose recommandée de ramucirumab en monothérapie est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines.

Durée du traitement

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

Prémédication

Il est recommandé d'administrer un antihistaminique H1 avant la perfusion de ramucirumab. Si un patient présente un effet indésirable de Grade 1 ou 2 lié à la perfusion (selon les critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute [NCI CTCAE]), une prémédication doit être administrée lors de toutes les perfusions ultérieures. Si un patient présente un deuxième effet indésirable de Grade 1 ou 2 lié à la perfusion (ELP), il convient d'administrer du dexaméthasone (ou équivalent) ; puis, pour les perfusions ultérieures, administrer en prémédication les médicaments suivants ou leurs équivalents : antihistaminique H1 en intraveineuse, paracétamol et dexaméthasone.

Consultez les informations de prescription du paclitaxel pour connaître les prémédications requises et toute autre information complémentaire.

Adaptations posologiques du ramucirumab

Effets liés à la perfusion

Le débit du ramucirumab doit être réduit de moitié pour toute la durée de la perfusion et l'ensemble des perfusions ultérieures si le patient manifeste un ELP de grade 1 ou 2. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté immédiatement et définitivement en cas d'ELP de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.4).

Hypertension

La tension artérielle des patients doit être surveillée avant chaque administration de ramucirumab et traitée selon le tableau clinique. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement en cas d'hypertension sévère jusqu'au contrôle par une prise en charge médicale. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypertension grave sur le plan médical ne pouvant être contrôlée en toute sécurité par des antihypertenseurs (voir rubrique 4.4).

Protéinurie

Une surveillance de l'apparition ou de l'aggravation d'une protéinurie pendant le traitement par ramucirumab doit être mise en place pour tous les patients. Si la protéinurie effectuée au moyen d'une bandelette réactive est $\geq 2+$, un prélèvement d'urine doit être effectué sur 24 heures. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement si la protéinurie est ≥ 2 g/24 heures. Lorsque la protéinurie repasse sous la barre des 2 g/24 heures, le traitement doit être repris à une dose réduite (6 mg/kg toutes les 2 semaines). Une deuxième réduction de la posologie (à 5 mg/kg toutes les 2 semaines) est recommandée si la protéinurie est de nouveau ≥ 2 g/24 heures.

Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement si la protéinurie est > 3 g/24 heures ou en cas de syndrome néphrotique.

Opération chirurgicale non urgente ou trouble de la cicatrisation

Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement pendant au moins 4 semaines avant une opération chirurgicale non urgente. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement en cas de complications de la cicatrisation jusqu'à cicatrisation complète de la plaie (voir rubrique 4.4).

Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement dans les situations suivantes :

Événements thrombo-emboliques artériels sévères (voir rubrique 4.4).

Perforations gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).

Saignement sévère : de grade 3 ou 4 selon les critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute (voir rubrique 4.4).

Apparition spontanée de fistules (voir rubrique 4.4).

Ajustements de la dose de paclitaxel

La dose de paclitaxel peut être réduite en fonction du grade de toxicité apparu chez le patient. En cas de toxicité hématologique de grade 4 selon les CTC du National Cancer Institute ou de toxicité non hématologique de grade 3 liée au paclitaxel, il est recommandé de réduire la dose de paclitaxel de 10 mg/m² pour tous les cycles suivants. Une deuxième réduction de 10 mg/m² est recommandée si la toxicité persiste ou réapparaît.

Populations particulières

Patients âgés

Les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas présenté plus de risque de développer des événements indésirables que les patients âgés de moins de 65 ans dans les études pivots. Aucune réduction de la dose n'est recommandée.

Insuffisants rénaux

Aucune étude formelle n'a été effectuée avec Cyramza chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Selon les données cliniques, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'administration de ramucirumab chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance calculée de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2). Aucune réduction de la dose n'est recommandée.

Insuffisants hépatiques

Aucune étude formelle n'a été effectuée avec Cyramza chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'administration du ramucirumab à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 5.2). Aucune réduction de la dose n'est recommandée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Cyramza chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de ramucirumab dans la population pédiatrique dans les indications cancer gastrique avancé ou cancer de la jonction gastro-œsophagienne avancé.

Mode d'administration

Après dilution, Cyramza est administré par perfusion intraveineuse pendant environ 60 minutes. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse massive ou en bolus. Pour obtenir la durée de perfusion requise d'environ 60 minutes, le débit de perfusion maximum de 25 mg/minute ne doit pas être dépassé ; en revanche, la durée de perfusion doit être augmentée. Le patient doit être surveillé pendant la perfusion pour identifier tout signe de réaction liée à la perfusion (voir rubrique 4.4) ; la disponibilité d'un équipement de réanimation approprié doit être assurée.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Événements thrombo-emboliques artériels

Des événements thrombo-emboliques artériels (ETA) graves, parfois mortels, notamment infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral et ischémie cérébrale, ont été signalés lors des études cliniques. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement chez les patients manifestant un ETA sévère (voir rubrique 4.2).

Perforations gastro-intestinales

Le ramucirumab est un anti-angiogénique qui accroît le risque de perforation gastro-intestinale. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement chez les patients présentant des perforations gastro-intestinales (voir rubrique 4.2).

Saignement sévère

Le ramucirumab est un anti-angiogénique qui accroît le risque de saignement sévère. Le traitement par ramucirumab doit être définitivement arrêté chez les patients manifestant un saignement de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.2). La numération globulaire et les paramètres de coagulation doivent être surveillés chez les patients atteints d'affections prédisposant aux saignements et chez ceux traités par anticoagulants ou tout autre médicament concomitant augmentant le risque de saignement.

Des hémorragies gastro-intestinales sévères, parfois mortelles, ont été signalées chez des patients atteints d'un cancer gastrique traités par ramucirumab en association avec le paclitaxel.

Effets liés à la perfusion

Des effets liés à la perfusion ont été signalés lors des études cliniques avec le ramucirumab. La majorité des événements se sont produits pendant ou après la première ou la deuxième perfusion de ramucirumab. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion afin d'identifier tout signe d'hypersensibilité. Les symptômes incluent : rigidité/tremblements, douleurs dorsales/spasmes, douleur et/ou oppression thoracique, frissons, bouffées vasomotrices, dyspnée, respiration sifflante, hypoxie et paresthésie. Les cas graves se manifestent par des symptômes tels que bronchospasme, tachycardie supraventriculaire et hypotension. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté immédiatement et définitivement chez les patients manifestant des ELP de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.2).

Hypertension

Une augmentation de l'incidence d'hypertension sévère a été rapportée chez les patients traités par ramucirumab par rapport à ceux traités par placebo. Dans la plupart des cas, l'hypertension a été contrôlée avec un traitement anti-hypertenseur classique. Les patients présentant une hypertension non contrôlée ont été exclus des essais cliniques : le traitement par ramucirumab ne doit pas être initié chez ces patients tant que leur hypertension pré-existante n'est pas contrôlée. Les patients traités par

ramucirumab doivent faire surveiller leur tension artérielle. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement en cas d'hypertension sévère jusqu'à son contrôle par une prise en charge médicale. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypertension grave sur le plan médical ne pouvant être contrôlée par un traitement anti-hypertenseur (voir rubrique 4.2)

Trouble de la cicatrisation

L'impact du ramucirumab n'a pas été évalué chez les patients présentant des plaies sévères ou qui ne cicatrisent pas. Dans une étude réalisée sur des animaux, le ramucirumab n'a pas perturbé la cicatrisation. Néanmoins, le ramucirumab étant un anti-angiogénique pouvant potentiellement avoir un effet délétère sur la cicatrisation, le traitement par ramucirumab doit être interrompu pendant au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée. La décision de reprendre le traitement par ramucirumab après une intervention chirurgicale doit être basée sur le jugement clinique de la cicatrisation adéquate de la plaie.

Si un patient développe des complications de la cicatrisation pendant le traitement, le traitement par ramucirumab doit être arrêté jusqu'à cicatrisation complète de la plaie (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Le ramucirumab doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh classe B ou C), une cirrhose avec encéphalopathie hépatique, des ascites cliniquement importantes dues à une cirrhose, ou un syndrome hépato-rénal. Chez ces patients, le ramucirumab ne doit être utilisé que si les effets bénéfiques potentiels du traitement sont supérieurs au risque potentiel d'évolution en insuffisance hépatique.

Fistules

Les patients peuvent présenter un risque accru de formation de fistules pendant le traitement par Cyramza. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu chez les patients développant des fistules (voir rubrique 4.2).

Protéinurie

Une augmentation de l'incidence des protéinuries a été rapportée chez les patients recevant du ramucirumab par rapport au placebo. Une surveillance de l'apparition ou de l'aggravation d'une protéinurie pendant le traitement par ramucirumab doit être mise en place pour tous les patients. Si la protéinurie effectuée au moyen d'une bandelette réactive est $\geq 2+$, un prélèvement d'urine doit être effectué sur 24 heures. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement si la protéinurie est ≥ 2 g/24 heures. Lorsque la protéinurie repasse sous la barre des 2 g/24 heures, le traitement doit être repris à une dose réduite. Une deuxième réduction de la posologie est recommandée si la protéinurie est de nouveau ≥ 2 g/24 heures. Le traitement par ramucirumab doit être définitivement interrompu en cas de protéinurie >3 g/24 heures ou en cas de syndrome néphrotique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

On ne dispose d'aucune donnée de sécurité concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance calculée de la créatinine < 30 ml/min) traités par ramucirumab (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Régime hyposodé

Chaque flacon de 10 ml contient environ 17 mg de sodium et chaque flacon de 50 ml contient environ 85 mg de sodium. Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée entre le ramucirumab et le paclitaxel. Les propriétés pharmacocinétiques du paclitaxel n'ont pas été affectées par l'administration concomitante du ramucirumab ; les propriétés pharmacocinétiques du ramucirumab n'ont pas été affectées par l'administration concomitante du paclitaxel.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception féminine

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant un traitement par Cyramza et les avertir du risque potentiel pour la grossesse et le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ramucirumab et jusqu'à 3 mois après la dernière dose de traitement par ramucirumab.

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation du ramucirumab chez la femme enceinte. Les études effectuées sur l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'angiogenèse étant essentielle à l'évolution de la grossesse et au développement du fœtus, son inhibition qui fait suite à l'administration du ramucirumab peut avoir des effets indésirables sur la grossesse et sur le fœtus. Cyramza ne doit être utilisé que si les effets bénéfiques potentiels pour la mère justifient le risque potentiel pour la grossesse. Si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par ramucirumab, elle doit être informée du risque potentiel pour l'évolution de la grossesse et du risque pour le fœtus. Cyramza n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le ramucirumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait et l'absorption orale devraient être faibles. Comme un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Cyramza et au moins 3 mois après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée sur l'effet du ramucirumab sur la fertilité chez l'Homme. La fertilité chez la femme est susceptible d'être compromise pendant le traitement par ramucirumab, selon les résultats des études effectuées sur l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cyramza n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est recommandé aux patients manifestant des symptômes affectant leur capacité à se concentrer et à réagir, de ne pas conduire de véhicule ou utiliser des machines jusqu'à disparition de ces effets.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves associés au traitement par ramucirumab (en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie cytotoxique) ont été :

Perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)

Hémorragie gastro-intestinale sévère (voir rubrique 4.4)

Événements thrombo-emboliques artériels (voir rubrique 4.4)

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients traités par ramucirumab ont été : fatigue/asthénie, neutropénie, leucopénie, diarrhées, épistaxis et hypertension.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables (EI) du médicament rapportés chez des patients atteints d'un cancer gastrique avancé sont listés ci-dessous selon la classification par système-organe MedDRA, la fréquence et le grade de sévérité. La convention suivante a été utilisée pour le classement de la fréquence :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Pour chaque groupe de fréquence, les EI sont classés par ordre décroissant de gravité.

Ramucirumab en association avec le paclitaxel

Le tableau suivant indique la fréquence et la gravité des EI d'après les résultats de l'étude RAINBOW, une étude de phase 3 chez des patients adultes atteints d'un cancer gastrique avancé, randomisés dans un groupe de traitement par ramucirumab associé au paclitaxel ou placebo plus paclitaxel.

Tableau 2 EI rapportés chez ≥ 5 % des patients traités par ramucirumab dans l'étude RAINBOW

Classe de système d'organe	Fréquence	EI	Cyramza plus paclitaxel (N=327)		Placebo plus paclitaxel (N=329)	
			Toxicité tous grades (%)	Toxicité Grade ≥3 (%)	Toxicité tous grades (%)	Toxicité Grade ≥3 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie	54,4	40,7	31,0	18,8
	Très fréquent	Leucopénie	33,9	17,4	21,0	6,7
	Très fréquent	Thrombocytopénie	13,1	1,5	6,1	1,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypoalbuminémie	11,0	1,2	4,9	0,9
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension ^a	25,1	14,7	5,8	2,7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Épistaxis	30,6	0,0	7,0	0,0
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Événements hémorragiques gastro-intestinaux ^b	10,1	3,7	6,1	1,5
	Très fréquent	Stomatite	19,6	0,6	7,3	0,6
	Très fréquent	Diarrhée	32,4	3,7	23,1	1,5
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Protéinurie	16,8	1,2	6,1	0,0
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Très fréquent	Fatigue/Asthénie	56,9	11,9	43,8	5,5
	Très fréquent	Œdème périphérique	25,1	1,5	13,7	0,6

^a Inclut cardiomyopathie hypertensive.

^b Termes MedDRA privilégiés : hémorragie anale, diarrhée hémorragique, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, hématémèse, hématochézie, hémorragie hémorroïdaire, syndrome de Mallory-Weiss, méléna, hémorragie œsophagienne, hémorragie rectale et hémorragie digestive haute.

Les EI cliniquement pertinents signalés chez au moins 1 % et moins de 5 % des patients traités par

ramucirumab plus paclitaxel dans l'étude RAINBOW ont été la perforation gastro-intestinale (1,2 % dans le groupe ramucirumab plus paclitaxel contre 0,3 % dans le groupe placebo plus paclitaxel) et le sepsis (3,1 % dans le groupe ramucirumab plus paclitaxel contre 1,8 % dans le groupe placebo plus paclitaxel).

Ramucirumab en monothérapie

Le tableau ci-après indique la fréquence et la gravité des EI, d'après les résultats de l'étude de phase 3 REGARD chez des patients adultes atteints d'un cancer gastrique avancé randomisés dans un groupe de traitement par ramucirumab en monothérapie associé aux meilleurs soins de support (BSC) ou dans un groupe placebo associé aux BSC.

Tableau 3 EI rapportés chez ≥ 5 % des patients traités par ramucirumab dans l'étude REGARD

Classe de système d'organe	Fréquence	EI ^{a,b}	Cyramza (N=236)		Placebo (N=115)	
			Toxicité tous grades ^c (%)	Toxicité Grade 3-4 (%)	Toxicité tous grades (%)	Toxicité Grade 3-4 (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie ^d	5,9	2,1	5,2	0,9
	Fréquent	Hyponatrémie	5,5	3,4	1,7	0,9
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées	9,3	0	3,5	0
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension ^e	16,1	7,6	7,8	2,6
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales ^f	28,8	5,9	27,8	2,6
	Très fréquent	Diarrhées	14,4	0,8	8,7	1,7

^a Terme privilégié de MedDRA (Version 15.0)

^b Aucun effet indésirable de grade 5 n'a été observé avec Cyramza. Seuls un cas d'hypokaliémie et un cas d'hyponatrémie de grade 4 ont été observés.

^c Se reporter aux critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute (Version 4.0) pour la définition de chaque degré de toxicité.

^d Termes privilégiés de MedDRA : baisse du potassium sanguin et hypokaliémie.

^e Termes privilégiés de MedDRA : augmentation de la tension artérielle et hypertension.

^f Termes privilégiés de MedDRA : douleur abdominale, douleur du bas de l'abdomen, douleur du haut de l'abdomen et douleur hépatique.

Les EI cliniquement significatifs signalés chez au moins 1 % et moins de 5 % des patients traités par ramucirumab dans l'étude REGARD étaient les suivants : neutropénie, événements thrombo-emboliques artériels (voir rubriques 4.2 et 4.4), obstruction intestinale, épistaxis et éruption cutanée.

Les réactions cliniquement graves (y compris de grade ≥ 3) associées au traitement anti-angiogénique observées chez les patients traités par ramucirumab dans les différentes études cliniques ont été : perforations gastro-intestinales, réactions liées à la perfusion et protéinurie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune donnée sur le surdosage chez l'Homme. Cyramza a été administré dans le cadre d'une étude de phase 1 jusqu'à une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines sans que la dose maximale tolérée ne soit atteinte. En cas de surdosage, une thérapie de soutien doit être mise en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents anti-néoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : non encore attribué.

Mécanisme d'action

Le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) de type 2 est le médiateur-clé de l'angiogenèse induite par le VEGF. Le ramucirumab est un anticorps humain dont l'action bloque spécifiquement le récepteur du VEGF de type 2 et empêche ainsi la liaison des VEGF-A, VEGF-C et VEGF-D. Le ramucirumab inhibe ainsi l'activation du récepteur du VEGF de type 2 stimulée par le ligand et ses composants de signalisation en aval, dont les protéines kinases activées par les mitogènes p44/p42, neutralisant la prolifération et la migration des cellules endothéliales humaines induites par le ligand.

Efficacité et sécurité clinique

RAINBOW

RAINBOW, une étude internationale, randomisée, en double insu de Cyramza plus paclitaxel contre placebo plus paclitaxel, a été menée sur 665 patients atteints d'un cancer gastrique localement récurrent et non résécable ou métastatique (y compris un adénocarcinome de la JGO) après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, avec ou sans anthracycline. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG) et les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse global (TRG). Les patients devaient avoir présenté une progression de la maladie pendant le traitement de première ligne ou dans les 4 mois suivant la dernière dose de ce traitement et un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans le groupe Cyramza plus paclitaxel (n=330) ou placebo plus paclitaxel (n=335). La randomisation a été stratifiée par région géographique, temps jusqu'à la progression depuis le début du traitement de première ligne (moins de 6 mois contre au moins 6 mois) et mesurabilité de la maladie. Cyramza à 8 mg/kg ou le placebo ont été administrés par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (aux jours 1 et 15) d'un cycle de 28 jours. Le paclitaxel à la dose de 80 mg/m² a été administré par perfusion intraveineuse aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

Une majorité (75 %) de patients randomisés dans l'étude avaient déjà été traités par une polythérapie associant les sels de platine et la fluoropyrimidine sans anthracycline. Les 25 % restants avaient précédemment été traités par polythérapie associant les sels de platine et la fluoropyrimidine avec anthracycline. Les deux-tiers des patients ont présenté une progression de la maladie pendant le traitement de première ligne (66,8 %). Les caractéristiques démographiques des patients et les caractéristiques pathologiques à l'inclusion étaient globalement équilibrées entre les groupes : l'âge médian était de 61 ans ; 71 % des patients étaient de sexe masculin ; 61 % étaient d'origine caucasienne ; 35 % étaient d'origine asiatique ; le Performance Status ECOG était de 0 pour 39 % des patients et de 1 pour 61 % des patients ; 81 % des patients avaient une maladie mesurable et 79 % un cancer gastrique ; 21 % avaient un adénocarcinome de la JGO. La majorité des patients (76 %) ont présenté une progression de la maladie dans les 6 mois suivant le début du traitement de première ligne. Pour les patients traités par Cyramza plus paclitaxel, la durée médiane du traitement a été de 19 semaines ; pour les patients traités par placebo plus paclitaxel, la durée médiane du traitement a été de 12 semaines. La dose-intensité relative médiane de Cyramza a été de 98,6 % et pour le placebo de 99,6 %. La dose-intensité relative médiane du paclitaxel a été de 87,7 % dans le bras Cyramza plus paclitaxel et de 93,2 % dans le bras placebo plus paclitaxel. Le pourcentage de patients arrêtant le

traitement pour cause d'effets indésirables a été similaire dans les deux groupes : 12 % des patients traités par Cyramza plus paclitaxel contre 11 % des patients traités par placebo plus paclitaxel. Après l'arrêt du traitement, un traitement anticancéreux systémique a été administré à 47,9 % des patients recevant Cyramza plus paclitaxel et à 46,0 % des patients recevant le placebo plus paclitaxel.

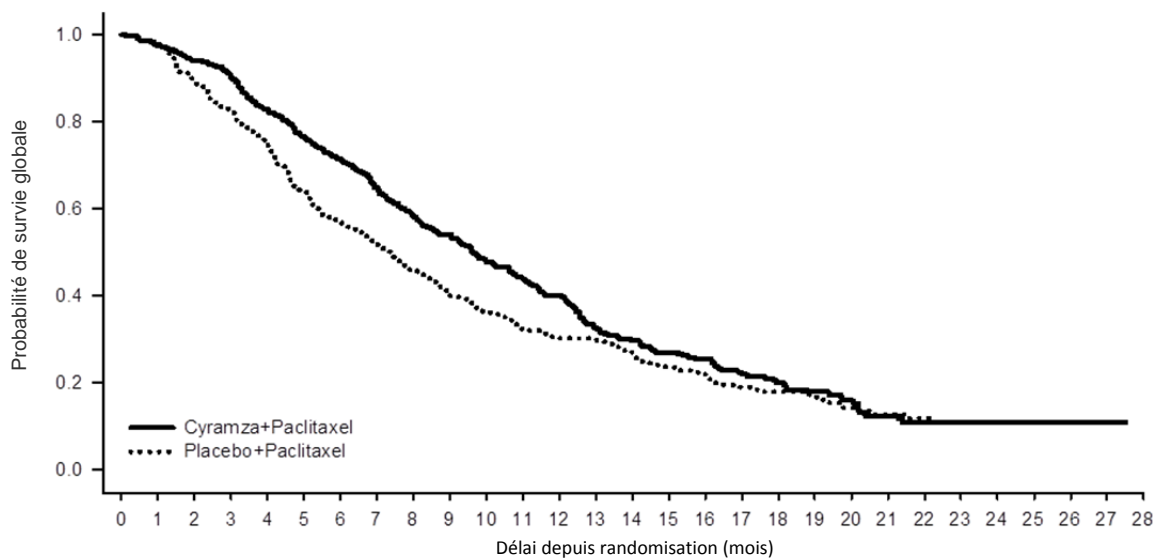
La survie globale était statistiquement et significativement améliorée chez les patients traités par Cyramza plus paclitaxel par rapport à ceux traités par placebo plus paclitaxel (HR 0,807 ; IC 95 % : 0,678 à 0,962 ; p=0,0169). Une augmentation de la médiane de la survie de 2,3 mois a été observée dans le groupe Cyramza plus paclitaxel : 9,63 mois dans le groupe Cyramza plus paclitaxel et 7,36 mois dans le groupe placebo plus paclitaxel. La survie sans progression était statistiquement et significativement améliorée chez les patients traités par Cyramza plus paclitaxel par rapport à ceux traités par placebo plus paclitaxel (HR 0,635 ; IC 95 % : 0,536 à 0,752 ; p<0,0001). Une augmentation de la médiane de la SSP de 1,5 mois a été observée dans le groupe Cyramza plus paclitaxel : 4,4 mois dans le groupe Cyramza plus paclitaxel et 2,9 mois dans le groupe placebo plus paclitaxel. Le taux de réponse objective (réponse complète [RC] + réponse partielle [RP]) était augmenté de manière statistiquement significative chez les patients recevant Cyramza plus paclitaxel par rapport aux patients recevant le placebo plus paclitaxel (rapport des cotes 2,140 ; IC 95 % : 1,499 à 3,160 ; p=0,0001). Le taux de réponse objective dans le groupe Cyramza plus paclitaxel était de 27,9 % et dans le groupe placebo plus paclitaxel de 16,1 %. Des améliorations de la survie globale et de la SSP ont été systématiquement observées dans les sous-groupes prédéfinis en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et dans la plupart des autres sous-groupes prédéfinis. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Synthèse des données d'efficacité - population en ITT

	Cyramza plus paclitaxel N=330	Placebo plus paclitaxel N=335
Survie globale, mois		
Médiane (IC 95 %)	9,6 (8,5 ; 10,8)	7,4 (6,3 ; 8,4)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,807 (0,678 ; 0,962)	
Valeur p stratifiée selon le test log-rank	0,0169	
Survie sans progression, mois		
Médiane (IC 95 %)	4,4 (4,2 ; 5,3)	2,9 (2,8 ; 3,0)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,635 (0,536 ; 0,752)	
Valeur p stratifiée selon le test log-rank	<0,0001	
Taux de réponse objective (RC+RP)		
Pourcentage (IC 95 %)	27,9 (23,3 ; 33,0)	16,1 (12,6 ; 20,4)
Odd ratio	2,140 (1,449 ; 3,160)	
Valeur p stratifiée selon le test CMH	0,0001	

Abréviations : IC = intervalle de confiance, RC= réponse complète, RP = réponse partielle, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

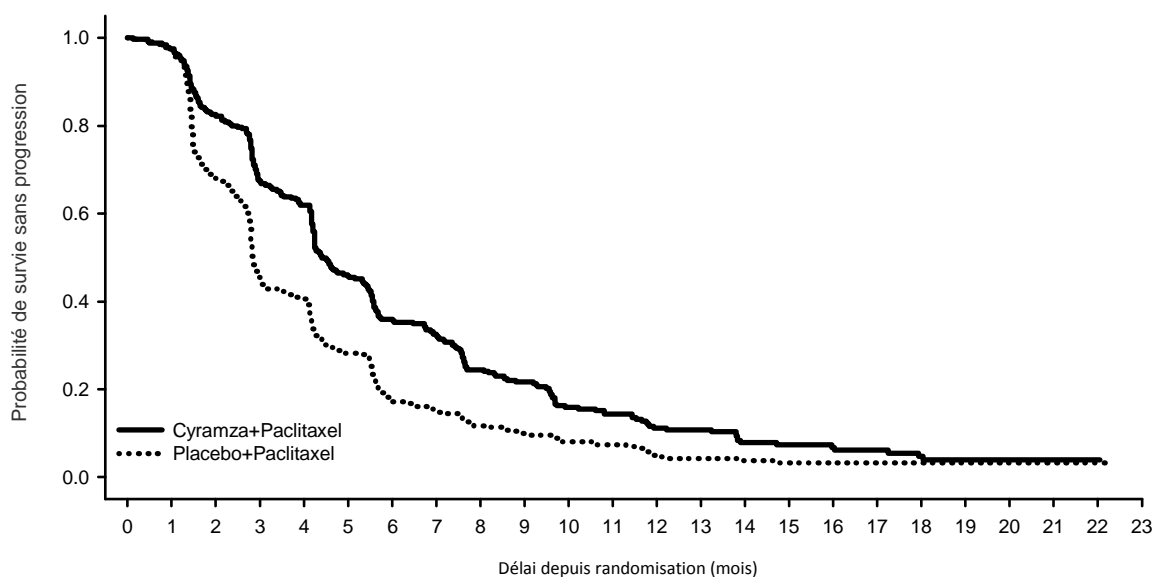
Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel dans l'étude RAINBOW



Nombre de patients à risque

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

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel dans l'étude RAINBOW



Nombre de patients à risque

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

REGARD, une étude internationale randomisée, en double-aveugle, comparant Cyramza associé aux BSC à un placebo associé aux BSC, a été réalisée chez 355 patients présentant un cancer gastrique localement récurrent et non résecable ou métastatique (y compris un adénocarcinome de la JGO) après une chimiothérapie à base de sels de platine ou fluoropyrimidine. Le critère d'évaluation principal était

la SG et les critères d'évaluation secondaires incluaient la SSP. Les patients devaient avoir présenté une progression de la maladie pendant la première ligne de traitement pour une maladie métastatique ou dans les 4 mois suivant la dernière dose de ce traitement ou pendant le traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant la dernière dose du traitement adjuvant et avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Pour participer à l'étude, les patients devaient avoir un taux de bilirubine sanguine totale $\leq 1,5$ mg/dl et des taux d'ASAT et d'ALAT ≤ 3 fois la LSN ou ≤ 5 fois la LSN en cas de métastases hépatiques. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 dans un groupe recevant une perfusion intraveineuse de Cyramza de 8 mg/kg (n= 238) ou dans un groupe placebo (n= 117) toutes les 2 semaines. La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants : par perte de poids au cours des 3 mois précédents (≥ 10 % contre < 10 %), la zone géographique d'inclusion et la localisation de la tumeur primaire (estomac versus JGO).

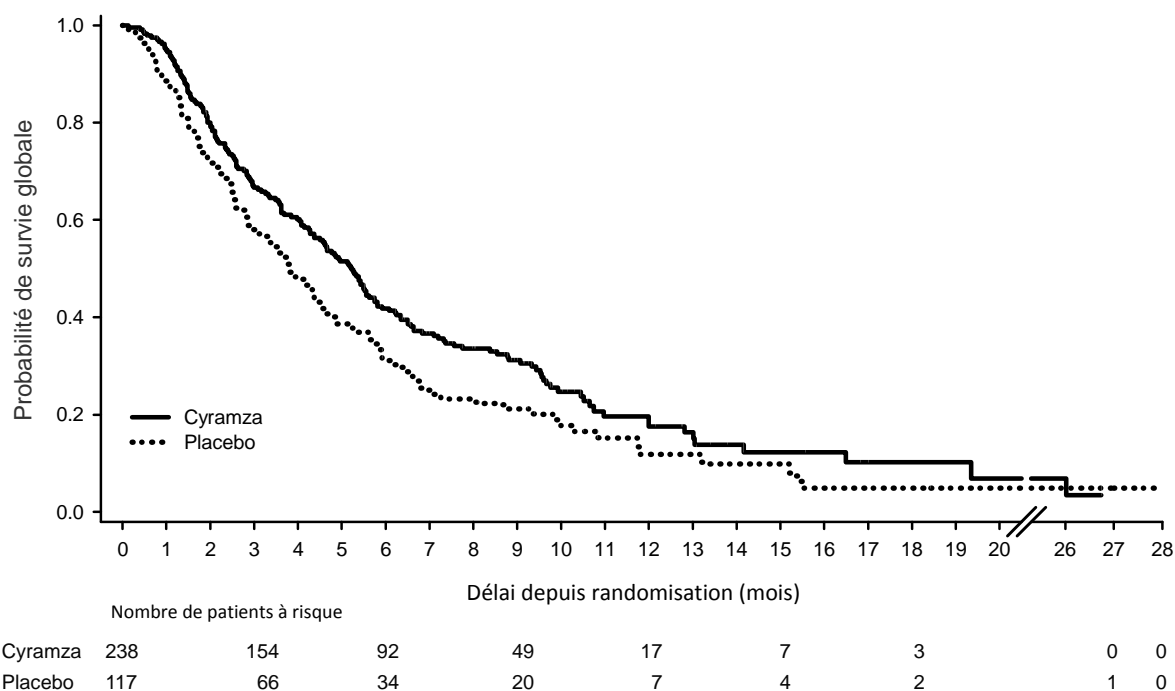
Les caractéristiques démographiques et de la pathologie étaient comparables à l'inclusion. Le Performance Status ECOG était de 1 pour 72 % des patients. Aucun patient ayant un score de cirrhose Child-Pugh B ou C n'a été inclus dans l'étude REGARD. Onze pour cent des patients traités par Cyramza et 6 % des patients sous placebo ont arrêté le traitement pour cause d'événements indésirables. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée chez les patients traités par Cyramza par rapport aux patients sous placebo (hazard ratio [HR] 0,776 ; IC 95 % : 0,603 à 0,998 ; p= 0,0473), correspondant à une diminution de 22 % du risque de décès et à une augmentation de la survie médiane de 5,2 mois pour Cyramza par rapport à 3,8 mois pour le placebo. Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression a été observée chez les patients traités par Cyramza par rapport aux patients sous placebo (HR 0,483 ; IC 95 % : 0,376 à 0,620 ; p<0,0001), correspondant à une diminution de 52 % du risque de progression ou de décès et à une augmentation de la SSP médiane à 2,1 mois pour Cyramza contre 1,3 mois pour le placebo. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résumé des données d'efficacité - Population en intention de traiter (ITT)

	Cyramza N=238	Placebo N=117
Survie globale, en mois		
Médiane (IC 95 %)	5,2 (4,4 ; 5,7)	3,8 (2,8 ; 4,7)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,776 (0,603 ; 0,998)	
Valeur p du test log-rank stratifié	0,0473	
Survie sans progression, en mois		
Médiane (IC 95 %)	2,1 (1,5 ; 2,7)	1,3 (1,3 ; 1,4)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,483 (0,376 ; 0,620)	
Valeur p du test log-rank stratifié	<0,0001	
Taux de SSP à 12 semaines % (IC 95 %)	40,1 (33,6 ; 46,4)	15,8 (9,7 ; 23,3)

Abréviations IC = intervalle de confiance

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de Cyramza versus placebo dans l'étude REGARD



Patients avec Performance Status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 patients

Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG ≥ 2 ont été exclus des études pivots ; on ne dispose donc d'aucune information sur la sécurité et l'efficacité de Cyramza dans cette population de patients.

A partir d'un nombre limité de patients inclus dans l'étude REGARD et présentant un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER-2 positif et ceux précédemment traités par du trastuzumab (dans l'étude RAINBOW), il a été considéré qu'il était peu probable que Cyramza ait un effet néfaste ou une absence d'effet chez les patients présentant un cancer gastrique HER-2 positif. Des analyses *post hoc* en sous-groupes non stratifiés provenant des patients de l'étude RAINBOW précédemment traités avec du trastuzumab (n = 39) suggèrent un bénéfice en terme de survie chez ces patients (HR 0,679, 95% IC 0,327 ; 1,419) et ont démontré un bénéfice en terme de survie sans progression (SSP) (HR 0,399, 95% IC 0,194 ; 0,822).

Immunogénicité

Des recherches d'anticorps anti-médicament (AAMs) ont été effectuées à différents moments sur les patients des deux études de phase 3, RAINBOW et REGARD. Des échantillons de 956 patients ont été testés : 527 patients du groupe ramucirumab et 429 patients traités par le bras contrôle. Onze patients traités par ramucirumab (2,2 %) et deux patients du groupe contrôle (0,5 %) ont développé des AAMs. Aucun des patients avec AAMs n'a développé de réaction liée à la perfusion. Aucun patient n'avait d'anticorps neutralisants anti-ramucirumab. Les données sont insuffisantes pour évaluer les effets des AAMs sur l'efficacité ou la sécurité du ramucirumab.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cyramza dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'adénocarcinome gastrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En suivant le schéma posologique de 8 mg/kg toutes les 2 semaines, la moyenne géométrique de la C_{min}

du ramucirumab était de 49,5 µg/ml (entre 6,3 et 228 µg/ml) et de 74,4 µg/ml (entre 13,8 et 234 µg/ml) avant l'administration de la quatrième et de la septième dose respectivement du ramucirumab administré en monothérapie, dans le sérum de patients atteints d'un cancer gastrique avancé.

Absorption

Cyramza est administré par perfusion intraveineuse. Aucune autre voie d'administration n'a été étudiée.

Distribution

Selon l'analyse pharmacocinétique de la population (PopPC), le volume moyen de distribution du ramucirumab à l'état d'équilibre a été de 5,5 l.

Biotransformation

Le métabolisme du ramucirumab n'a pas été étudié. Les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme.

Élimination

Selon l'analyse PopPC, la clairance moyenne du ramucirumab a été de 0,014 l/heure et la demi-vie moyenne était de 15 jours.

Temps-dépendance et dose-dépendance

Aucune déviation majeure de la proportionnalité à la dose n'a été observée dans la plage de doses comprise entre 6 mg/kg et 20 mg/kg. Un taux d'accumulation de 1,5 a été observé pour l'administration du ramucirumab toutes les 2 semaines. Selon les simulations utilisant le modèle PopPC, l'état d'équilibre serait atteint à la sixième dose.

Patients âgés

L'analyse PopPC n'a permis d'identifier aucune différence d'exposition au ramucirumab entre les patients de 65 ans et plus et les patients de moins de 65 ans.

Insuffisants rénaux

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du ramucirumab. Selon l'analyse PopPC, l'exposition au ramucirumab a été similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance calculée de la créatinine [ClCr] ≥ 60 et <90 ml/min) et modérée (ClCr ≥ 30 et < 60 ml/min) et chez les patients ayant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 ml/min). On ne dispose d'aucune donnée pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min).

Insuffisants hépatiques

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du ramucirumab. Selon l'analyse PopPC, l'exposition au ramucirumab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale entre 1,0 et 1,5 fois la limite supérieure normale (LSN) ou ASAT > LSN, selon les critères du NCI) a été similaire à celle des patients ayant une fonction hépatique normale (bilirubine totale et ASAT ≤ LSN). Le ramucirumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (bilirubine totale > 1,5 à ≤ 3,0 x LSN et tout ASAT ; et bilirubine totale > 3,0 x LSN et tout ASAT, respectivement).

Autres populations particulières

Selon l'analyse PopPC, les covariables suivantes n'avaient pas d'impact sur l'élimination du ramucirumab : âge (entre 19 et 86 ans), sexe (316 hommes, 181 femmes), origine ethnique (337 caucasiens et 139 asiatiques), poids corporel (entre 31,9 et 133,0 kg), taux d'albumine (entre 15,5 et 64,8 g/l).

Relation exposition-réponse : RAINBOW

Les analyses d'exposition-réponse ont indiqué que l'efficacité et les mesures spécifiques de sécurité du ramucirumab étaient corrélées à l'exposition au ramucirumab. L'efficacité, mesurée par l'amélioration

de la SG et de la SSP, était associée à une augmentation du taux d'exposition au ramucirumab produit par 8 mg/kg de ramucirumab administré aux jours 1 et 15 du cycle de 28 jours.

L'incidence de l'hypertension, des neutropénies et des leucopénies de grade ≥ 3 était, également, augmentée avec une exposition plus élevée au ramucirumab.

Relation exposition-réponse : REGARD

Les données de pharmacocinétiques étant limitées, l'analyse d'exposition-réponse a suggéré que l'efficacité de ramucirumab était corrélée avec l'exposition au ramucirumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour tester le potentiel carcinogène ou génotoxique du ramucirumab.

Les organes cibles identifiés dans des études de toxicité à doses répétées chez des singes cynomolgus ont été le rein (glomérulonéphrite), les os (épaississement et ossification endochondrale anormale du cartilage de croissance épiphysaire) et les organes reproducteurs féminins (diminution du poids des ovaires et de l'utérus). Une inflammation et/ou une infiltration de cellules mononucléées de grade minimal a été observée dans plusieurs organes.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été effectuée avec le ramucirumab. En revanche, des modèles animaux lient l'angiogenèse, le VEGF et le récepteur de VEGF de type 2 aux aspects critiques de la reproduction féminine, au développement embryo-fœtal et au développement post-natal. Compte tenu du mécanisme d'action du ramucirumab, il est probable que chez les animaux il inhibe l'angiogenèse et produise des effets indésirables sur la fertilité (ovulation), le développement placentaire, les fœtus en développement et le développement post-natal.

Une dose unique de ramucirumab n'a pas perturbé la cicatrisation de la plaie chez les singes en utilisant un modèle d'incision d'épaisseur totale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine

Monochlorhydrate d'histidine

Chlorure de sodium

Glycine (E640)

Polysorbate 80 (E433)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Cyramza ne doit pas être administré ou mélangé avec des solutions de dextrose.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après dilution

Lorsque les instructions de préparation sont respectées, les solutions pour perfusion de Cyramza ne

contiennent aucun conservateur antimicrobien.

Il a été établi que la stabilité chimique et physique durant l'emploi de Cyramza dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) pour injection était de 24 heures entre 2°C et 8°C ou 4 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8°C, à moins que la dilution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre de type I) de 10 ml de solution avec bouchon en caoutchouc de chlorobutyle, opercule d'étanchéité en aluminium et capsule en polypropylène.

Flacon (verre de type I) de 50 ml de solution avec bouchon en caoutchouc de chlorobutyle, opercule d'étanchéité en aluminium et capsule en polypropylène.

Boîte de 1 flacon de 10 ml.

Boîte de 2 flacons de 10 ml.

Boîte de 1 flacon de 50 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ne pas secouer le flacon.

Préparer la solution pour perfusion à l'aide d'une technique aseptique pour assurer la stérilité de la solution préparée.

Chaque flacon est destiné à un usage unique. Vérifier l'absence de particules dans le flacon et de décoloration du contenu (la solution à diluer pour perfusion doit être limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune et ne contenir aucune particule visible) avant la dilution. Si le flacon contient des particules ou si le contenu présente une coloration anormale, jeter le flacon.

Calculer la dose et le volume de ramucirumab nécessaire pour préparer la solution pour perfusion. Les flacons contiennent 100 mg ou 500 mg sous forme de solution de 10 mg/ml de ramucirumab. Utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) comme diluant.

En cas d'utilisation d'un récipient pré-rempli pour perfusion intraveineuse

Sur la base du volume calculé de ramucirumab, retirer le volume correspondant de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) du récipient pour intraveineuse de 250 ml pré-rempli.

Transférer de façon aseptique le volume calculé de ramucirumab dans le récipient pour intraveineuse. Le volume total final dans le récipient doit être de 250 ml. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. NE PAS CONGELER OU SECOUER la solution pour perfusion. NE PAS diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

En cas d'utilisation d'un récipient vide pour perfusion intraveineuse

Transférer de façon aseptique le volume calculé de ramucirumab dans un récipient pour intraveineuse

vide. Ajouter une quantité suffisante de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) dans le récipient pour obtenir un volume total de 250 ml. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. NE PAS CONGELER OU SECOUER la solution pour perfusion. NE PAS diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

Les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour rechercher la présence de particules avant leur administration. Jeter la solution injectable si elle contient des particules.

Jeter toute portion non utilisée de ramucirumab restant dans le flacon car le produit ne contient aucun conservateur antimicrobien.

Administrer au moyen d'une pompe à perfusion. Une ligne de perfusion séparée dotée d'un filtre de 0,22 micron à faible liaison aux protéines doit être utilisée pour la perfusion ; la ligne doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) à la fin de la perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/957/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE
BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA
LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive,
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
ETATS-UNIS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 c(7) de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre les résultats de l'étude 14T-MC-JVDB; un essai randomisé de pharmacocinétique de détermination de la dose et de sécurité d'emploi de ramucirumab en monothérapie. Cet essai de phase 2 évaluera la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi de différents schémas d'administration de ramucirumab, y compris à des doses plus élevées que celles approuvées de 8 mg/kg toutes les deux semaines, en deuxième ligne dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique.	01/04/2017 (résultats des données pharmacocinétiques) 01/04/2018 (rapport final de l'étude et résultats de sécurité d'emploi)

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI – Flacon de 10 ml****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cyramza 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
ramucirumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPES(S) ACTIF(S)

Un ml de solution à diluer contient 10 mg de ramucirumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, monochlorhydrate d'histidine, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

100 mg/10 ml
1 flacon
2 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse après dilution.
À usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5

NL-3991 RA, Houten

Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

EU/1/14/957/002 - 2 flacons de 10 ml.

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
ETUI – Flacon de 50 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cyramza 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
ramucirumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPES(S) ACTIF(S)

Un ml de solution à diluer contient 10 mg de ramucirumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, monochlorhydrate d'histidine, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

500 mg/50 ml
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse après dilution.
À usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/957/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES –
ETIQUETTE - Flacon de 10 ml**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cyramza 10 mg/ml, solution stérile à diluer
ramucirumab
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg/10 ml

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES –
ETIQUETTE - Flacon de 50 ml**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cyramza 10 mg/ml, solution stérile à diluer
ramucirumab
Voie IV après dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 mg/50 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Cyramza 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ramucirumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que l'on vous administre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cyramza et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cyramza vous soit administré
3. Comment Cyramza vous est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cyramza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cyramza et dans quel cas est-il utilisé ?

Cyramza est un médicament anticancéreux contenant comme substance active le ramucirumab qui est un anticorps monoclonal. C'est une protéine qui peut reconnaître et s'attacher spécifiquement à d'autres protéines se trouvant dans les vaisseaux sanguins appelés « Récepteur VEGF 2 ». Ce récepteur est nécessaire au développement de nouveaux vaisseaux sanguins. Pour croître, le cancer a besoin de développer de nouveaux vaisseaux sanguins. Le médicament bloque l'apport sanguin des cellules cancéreuses en se fixant au « récepteur VEGF 2 » et en le bloquant.

Cyramza est administré en association avec le paclitaxel, un autre anticancéreux, pour le traitement du cancer gastrique avancé (ou du cancer de la jonction entre l'œsophage et l'estomac) chez les adultes dont la maladie s'est aggravée après un précédent traitement avec des médicaments pour traiter le cancer.

Cyramza est utilisé pour le traitement du cancer gastrique avancé (ou le cancer de la jonction entre l'œsophage et l'estomac) chez les adultes dont la maladie s'est aggravée après un précédent traitement avec des médicaments pour traiter le cancer et chez qui le traitement par Cyramza en association avec le paclitaxel n'est pas approprié.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cyramza vous soit administré ?

Cyramza ne doit jamais vous être administré

- si vous êtes allergique au ramucirumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier(ère) **avant** que Cyramza ne vous soit administré si vous:

- souffrez d'une maladie qui augmente le risque de saignements. Prévenez également votre médecin si vous prenez des médicaments pouvant accroître le risque de saignements ou affectant la coagulation sanguine. Dans ce cas, votre médecin effectuera des tests sanguins réguliers pour surveiller le risque de saignements.

- avez une tension artérielle élevée. Cyramza peut augmenter l'incidence de l'hypertension artérielle. Votre médecin vérifiera si votre tension artérielle est élevée et si elle est sous contrôle avant de commencer le traitement par Cyramza. Votre médecin surveillera votre tension artérielle et ajustera la posologie de votre médicament contre l'hypertension en conséquence pendant le traitement par Cyramza. Il peut être nécessaire d'interrompre provisoirement le traitement par Cyramza jusqu'à ce que la pression artérielle soit contrôlée par des médicaments ou d'arrêter définitivement le traitement si le contrôle de la tension artérielle ne peut être obtenu.
- devez vous faire opérer, si vous venez de vous faire opérer ou si vous avez eu des problèmes de cicatrisation des plaies après une opération. Cyramza peut accroître le risque de problèmes de cicatrisation des plaies. Cyramza ne vous sera pas administré pendant au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale planifiée et votre médecin décidera du moment de la reprise du traitement. Si vous présentez des problèmes de cicatrisation pendant le traitement, le traitement par Cyramza sera interrompu jusqu'à ce que votre plaie soit totalement cicatrisée.
- souffrez d'une maladie du foie grave (« cirrhose ») et de pathologies associées, comme une accumulation excessive de liquide dans l'abdomen (« ascites »). Votre médecin déterminera avec vous si les effets bénéfiques potentiels du traitement l'emportent sur les risques potentiels auxquels vous serez exposé.
- souffrez de problèmes rénaux sévères. On ne dispose d'aucune donnée sur la sécurité d'utilisation de Cyramza chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Contactez **immédiatement** votre médecin ou votre infirmier(ère) si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes (ou si vous avez un doute) **pendant le traitement** par Cyramza **ou à tout moment par la suite** :

- **Obstruction des artères par un caillot de sang** (« événements thrombo-emboliques artériels ») : Cyramza peut entraîner la formation de caillots de sang dans les artères. Les caillots de sang peuvent donner lieu à des graves pathologies, notamment une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Les symptômes d'une crise cardiaque peuvent être les suivants : douleur thoracique ou lourdeur dans la poitrine. Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants : engourdissement ou affaiblissement soudain du bras, de la jambe et de la face, confusion, difficultés à parler ou à comprendre les autres, difficultés soudaines pour marcher ou perte d'équilibre ou de coordination ou vertiges soudains. Cyramza sera définitivement arrêté si vous développez des caillots de sang dans les artères.
- **Perforation de la paroi gastro-intestinale** (« perforation gastro-intestinale ») : Cyramza peut augmenter le risque de développer des perforations dans la paroi gastro-intestinale. Les symptômes sont les suivants : douleurs abdominales sévères, vomissements, fièvre ou frissons. Cyramza sera définitivement arrêté si vous présentez une perforation de la paroi gastro-intestinale.
- **Saignement sévère** : Cyramza peut accroître le risque de saignement sévère. Les symptômes peuvent inclure : fatigue extrême, faiblesse, vertiges ou modifications de la couleur des selles. Le traitement par Cyramza sera définitivement arrêté si vous présentez des saignements sévères.
- **Réaction liée à la perfusion** : Des réactions liées à la perfusion peuvent apparaître au cours du traitement car Cyramza est administré en perfusion intraveineuse grâce à un système de goutte à goutte (voir rubrique 3). Votre médecin ou votre infirmier(ère) surveillera l'apparition d'effets secondaires pendant la perfusion. Les symptômes peuvent être les suivants : augmentation de la tension musculaire, douleurs dans le dos, douleur et/ou oppression thoracique, frissons, bouffées de chaleur, difficultés pour respirer, respiration sifflante et sensation de picotements ou engourdissement dans les mains ou les pieds. Dans les cas sévères, les symptômes peuvent être : détresse respiratoire due au rétrécissement des voies respiratoires, accélération du rythme cardiaque et malaises. Le traitement par Cyramza sera définitivement arrêté si vous présentez une

réaction sévère à la perfusion.

- **Voies ou communications anormales dans le corps** (« fistules ») : Cyramza peut accroître le risque de voies ou communications anormales dans le corps entre des organes internes et la peau ou d'autres tissus. Le traitement par Cyramza sera définitivement arrêté si vous développez des fistules.
- **Test urinaire anormal** (« protéinurie ») : Cyramza peut augmenter le risque de développer ou d'augmenter le taux anormal de protéines dans les urines. Le traitement par Cyramza peut nécessiter d'être arrêté temporairement jusqu'à ce que le taux de protéines dans les urines diminue puis le traitement pourra être repris à une dose inférieure ou définitivement arrêté si le taux de protéines dans les urines n'a pas été réduit suffisamment.

Enfants et adolescents

Cyramza ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans en raison de l'absence d'informations sur son mode de fonctionnement dans ce groupe d'âges.

Autres médicaments et Cyramza

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela concerne également les médicaments délivrés sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, vous devez le dire à votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous devez éviter de tomber enceinte pendant l'administration de ce médicament et pendant au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose de Cyramza. Interrogez votre médecin sur le moyen de contraception qui vous convient le mieux.

Cyramza inhibe le développement de nouveaux vaisseaux sanguins et peut donc diminuer votre capacité à être enceinte ou à mener une grossesse à son terme. Il peut également être dangereux pour votre enfant à naître. Vous ne devez pas utiliser ce médicament pendant la grossesse. Si vous tombez enceinte pendant le traitement par Cyramza, votre médecin déterminera avec vous si les effets bénéfiques du traitement pour vous l'emportent sur les risques possibles pour vous ou votre enfant à naître.

On ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel et s'il peut affecter un bébé nourri au sein. Par conséquent, vous ne devez pas allaiter votre bébé pendant le traitement par Cyramza et pendant au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On ne sait pas si Cyramza peut affecter votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous présentez des symptômes affectant votre capacité de concentration et de réaction, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines avant que ces effets ne disparaissent.

Cyramza contient du sodium

Ce médicament contient du chlorure de sodium.

Chaque flacon de 10 ml contient approximativement 17 mg de sodium (moins d'1 mmol).

Chaque flacon de 50 ml contient approximativement 85 mg de sodium (3,7 mmol).

Il faut tenir compte de ces quantités chez les patients suivant un régime hyposodé.

3. Comment Cyramza vous est-il administré ?

Ce traitement contre le cancer vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier(ère).

Posologie et fréquence d'administration

La quantité exacte de Cyramza nécessaire pour traiter votre maladie dépend de votre poids corporel et sera calculée par votre médecin ou le pharmacien hospitalier.

La dose recommandée de Cyramza dans le traitement du cancer gastrique est de 8 mg par kilogramme de poids corporel toutes les 2 semaines.

Le nombre de perfusions qui vous seront administrées dépend de votre réponse au traitement. Votre médecin en parlera avec vous.

Voie et mode d'administration

Cyramza est une solution à diluer pour perfusion (appelée également « solution à diluer stérile »). Un pharmacien hospitalier, un(e) infirmier(ère) ou un médecin diluera le contenu du flacon avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) avant de l'utiliser. Ce médicament est administré par perfusion par un système de goutte à goutte pendant environ 60 minutes.

Prémédication

Un autre médicament vous sera peut-être administré pour réduire le risque de réaction liée à la perfusion avant de vous administrer Cyramza. Si vous avez une réaction liée à la perfusion pendant le traitement par Cyramza, une prémédication vous sera administrée avant chaque perfusion suivante.

Ajustements de la dose

Pendant chaque perfusion, votre médecin ou votre infirmier(ère) surveillera l'apparition d'effet indésirable.

Si vous avez une réaction liée à la perfusion pendant le traitement, la durée d'administration de la perfusion sera augmentée pour le reste de la perfusion en cours et pour toutes les perfusions suivantes.

La quantité de protéines dans vos urines sera contrôlée régulièrement pendant le traitement. Selon le taux de protéines mesuré, Cyramza peut être provisoirement interrompu. Dès que le taux de protéines urinaires aura baissé jusqu'à un certain niveau, le traitement pourra être repris à une dose plus faible.

Le traitement par Cyramza sera provisoirement interrompu si vous :

- développez une hypertension artérielle et jusqu'à ce qu'elle soit contrôlée par un anti-hypertenseur
- avez des problèmes de cicatrisation jusqu'à cicatrisation de la plaie
- avez une intervention chirurgicale planifiée, 4 semaines avant cette intervention.

Le traitement par Cyramza sera définitivement arrêté :

- si des caillots de sang se forment dans vos artères
- si des perforations se forment dans la paroi gastro-intestinale
- si vous présentez des saignements sévères
- si vous présentez une réaction liée à la perfusion sévère
- si vous développez une hypertension qui ne peut être contrôlée par un médicament
- si votre taux de protéines urinaires dépasse un certain seuil ou si vous développez une maladie rénale grave (syndrome néphrotique)
- si vous développez des voies ou connexions anormales à l'intérieur du corps entre des organes internes et la peau ou d'autres tissus (fistules).

Administration de Cyramza en association avec le paclitaxel

Le paclitaxel est aussi administré grâce à un système de goutte à goutte (perfusion intraveineuse) d'une durée d'environ 60 minutes. Si le paclitaxel est administré le même jour que Cyramza, il vous sera administré après la fin de la perfusion de Cyramza.

La quantité de paclitaxel nécessaire dépend de la surface de votre corps. Votre médecin ou le pharmacien hospitalier calculera la surface de votre corps en vous mesurant et en vous pesant, puis déterminera la dose qui vous convient. La dose recommandée de paclitaxel est de 80 mg par mètre carré (m²) de surface corporelle 1 fois par semaine pendant 3 semaines, suivie d'une semaine sans traitement.

Avant l'administration de la perfusion de paclitaxel, des tests sanguins seront effectués pour vérifier si vous avez suffisamment de cellules sanguines et si votre foie fonctionne correctement.

Lisez la notice du paclitaxel pour plus d'informations.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez **immédiatement** votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants observés pendant un traitement par Cyramza (voir également **Quelles sont les informations à connaître avant que Cyramza vous soit administré ?**) :

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- **perforation dans la paroi gastro-intestinale** : il s'agit de la formation d'un trou dans l'estomac, l'intestin ou le colon. Les symptômes incluent des douleurs abdominales sévères, des vomissements, de la fièvre ou des frissons.
- **saignements sévères dans votre estomac** : les symptômes peuvent inclure une fatigue extrême, une faiblesse, des vertiges ou des modifications de la couleur de vos selles.
- **caillots de sang dans les artères** : la présence de caillots de sang dans les artères peut provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Les symptômes d'une crise cardiaque peuvent inclure une douleur thoracique ou une lourdeur dans la poitrine. Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent inclure un engourdissement ou un affaiblissement soudain du bras, de la jambe et de la face, une confusion, des difficultés à parler ou à comprendre les autres, des difficultés soudaines pour marcher ou une perte d'équilibre ou de coordination ou des vertiges soudains.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des autres effets indésirables suivants :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10)

- sensation de fatigue ou de faiblesse
- diminution du nombre de globules blancs (ce qui peut augmenter le risque d'infections)
- diarrhées
- saignement de nez
- douleur abdominale
- gonflement des mains, des pieds et des jambes dû à une rétention de liquide
- hypertension
- inflammation de la bouche
- protéines dans les urines (test urinaire anormal)
- diminution du nombre de plaquettes (cellules sanguines qui aident le sang à coaguler)
- diminution du taux sanguin d'une protéine appelée albumine

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- obstruction intestinale ; les symptômes peuvent inclure constipation et douleur abdominale
- éruption cutanée
- maux de tête
- faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) pouvant provoquer une faiblesse musculaire, des spasmes ou un rythme cardiaque anormal
- faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie) pouvant provoquer de la fatigue et de la confusion ou des spasmes musculaires
- infection grave (sepsis)

Cyramza a été associé à des effets liés à la perfusion.

Cyramza peut engendrer des modifications des analyses de laboratoire. Parmi les effets indésirables listés ci-dessus, il y a : faible taux de globules blancs sanguins ; faible taux de plaquettes dans le sang ; faible taux d'albumine, de potassium ou de sodium sanguins ; présence de protéines dans les urines.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cyramza ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler ou secouer la solution pour perfusion. Ne pas administrer la solution si vous remarquez la présence de particules ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cyramza

- La substance active est le ramucirumab. Un ml de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de ramucirumab.
- Chaque flacon de 10 ml contient 100 mg de ramucirumab.
- Chaque flacon de 50 ml contient 500 mg de ramucirumab.
- Les autres composants sont : histidine, monochlorhydrate d'histidine, chlorure de sodium, glycine (E640), polysorbate 80 (E433) et eau pour préparations injectables (reportez-vous à la rubrique 2 « Cyramza contient du sodium »).

Qu'est-ce que Cyramza et contenu de l'emballage extérieur

La solution à diluer pour perfusion (ou solution à diluer stérile) est une solution limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune dans un flacon en verre doté d'un bouchon en caoutchouc.

Cyramza est disponible dans les conditionnements suivants :

- 1 flacon de 10 ml
- 2 flacons de 10 ml
- 1 flacon de 50 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5

NL-3991 RA, Houten

Pays-Bas

Fabricant

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG

Teichweg 3

35396 Giessen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Ne pas secouer le flacon.

Préparer la solution pour perfusion à l'aide d'une technique aseptique pour assurer la stérilité de la solution préparée.

Chaque flacon est destiné à un usage unique. Vérifier l'absence de particules dans le flacon et de décoloration du contenu (la solution à diluer pour perfusion doit être limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune et dépourvue de particules visibles) avant la dilution. Si le flacon contient des particules ou si le contenu présente une coloration anormale, jeter le flacon.

Calculer la dose et le volume de ramucirumab nécessaire pour la préparation de la solution pour perfusion. Les flacons contiennent 100 mg ou 500 mg sous forme de solution de 10 mg/ml de ramucirumab. Utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) comme diluant.

En cas d'utilisation d'un récipient pré-rempli pour perfusion intraveineuse

Sur la base du volume calculé de ramucirumab, retirer le volume correspondant de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) du récipient pour intraveineuse de 250 ml pré-rempli. Transférer de façon aseptique le volume calculé de ramucirumab dans le récipient pour intraveineuse. Le volume total final dans le récipient doit être de 250 ml. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. NE PAS CONGELER OU SECOUER la solution pour perfusion. NE PAS diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

En cas d'utilisation d'un récipient vide pour perfusion intraveineuse

Transférer de façon aseptique le volume calculé de ramucirumab dans un récipient pour intraveineuse vide. Ajouter une quantité suffisante de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) dans le récipient pour obtenir un volume total de 250 ml. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. NE PAS CONGELER OU SECOUER la solution pour perfusion. NE PAS diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

Après dilution et préparation, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'emploi relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8°C.

Les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour rechercher la présence de particules avant leur administration. Jeter la solution pour perfusion si elle contient des particules.

Jeter toute portion non utilisée de ramucirumab restant dans le flacon car le produit ne contient aucun conservateur antimicrobien.

Administrer au moyen d'une pompe à perfusion. Une ligne de perfusion séparée dotée d'un filtre de 0,22 micron à faible liaison aux protéines doit être utilisée pour la perfusion ; la ligne doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) à la fin de la perfusion.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.