

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL**

CDS10FEB15

Industria Estadounidense

**Información para el Médico**

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

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

USO HOSPITALARIO

**En Argentina: Venta bajo receta archivada.****DESCRIPCIÓN**

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

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

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**Cada mL de CYRAMZA<sup>®</sup> contiene:

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

**CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA**

L01XC: Otros agentes antineoplásicos: Anticuerpos monoclonales.

**INDICACIONES****Cáncer Gástrico**

CYRAMZA<sup>®</sup> como monoterapia, o combinado con paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia previa con fluoropirimidina o ~~compuestos de~~ platino.

**Cáncer Pulmonar de Células No-Pequeñas**

CYRAMZA<sup>®</sup>, combinado con docetaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con ~~compuestos de~~ platino.

Proposed Truth Copy v 3.0 (29Jun15)

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas en el EGFR o ALK deben tener progresión de la enfermedad con terapia aprobada para esas aberraciones antes de recibir CYRAMZA®

### Cáncer Colorrectal

CYRAMZA®, combinado con FOLFIRI (ácido folínico, 5-fluorouracilo e irinotecán), está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento previo con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de acción

El ramucirumab es un antagonista del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que se une específicamente al receptor 2 del VEGF y bloquea la unión de los ligandos del VEGFR, VEGF-A, VEGF-C, y VEGF-D. Por consiguiente, el ramucirumab inhibe la activación estimulada por los ligandos del receptor 2 del VEGF, por lo cual inhibe la proliferación inducida por ligandos, y la migración de las células endoteliales humanas. El ramucirumab inhibió la angiogénesis en un modelo animal in vivo.

#### Farmacocinética

Las características farmacocinéticas (PK) de ramucirumab son similares para los pacientes con cáncer gástrico, cáncer pulmonar de células no-pequeñas y cáncer colorrectal metastásico sobre la base de un análisis PK poblacional. El aclaramiento promedio (% coeficiente de variación [CV%]) para ramucirumab fue de 0,015 L/hora (30%) y la vida media terminal fue de 14 días (20%).

#### Poblaciones específicas

La edad, el sexo y la raza no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la PK del ramucirumab sobre la base de un análisis PK poblacional.

*Insuficiencia renal:* Sobre la base de un análisis PK poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre la concentración promedio de ramucirumab en el estado de equilibrio (C<sub>ss</sub>) en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina calculada [Cl<sub>cr</sub>] 60-89 mL/min, n=687), moderada (Cl<sub>cr</sub> 30-59 mL/min, n=244) o grave (Cl<sub>cr</sub> 15-29 mL/min, n=6) en comparación con pacientes con función renal normal (Cl<sub>cr</sub> ≥90 mL/min, n=697).

*Insuficiencia hepática:* Sobre la base de un análisis PK poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre la concentración promedio de ramucirumab en el C<sub>ss</sub> en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa AST>LSN) o bilirrubina total >1,0-1,5 veces el LSN y cualquier AST, n=525), o moderada (bilirrubina total >1,5-3,0 veces el LSN n=23) en comparación con pacientes con función hepática normal (bilirrubina total y AST≤LSN, n=1055). No se dispone de datos PK de pacientes con disfunción hepática grave (bilirrubina total >3,0 veces el LSN y cualquier AST).

#### Estudios de interacciones medicamentosas

No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición ya sea ramucirumab o a los medicamentos utilizados concomitantemente en las combinaciones aprobadas, incluyendo paclitaxel, docetaxel e irinotecán (o su metabolito activo SN-38) en pacientes con tumores sólidos.

### Toxicología preclínica

#### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial de carcinogenicidad o genotoxicidad del ramucirumab.

Se demostró que la inhibición de la señalización del VEGFR2 en modelos animales da lugar a cambios en los niveles de hormonas esenciales para el embarazo, y en monos, a un aumento de la duración del ciclo folicular. En un estudio en animales de 39 semanas de duración, monos hembra tratados con ramucirumab presentaron aumentos dependientes de la dosis en la mineralización folicular del ovario.

#### Toxicología y/o farmacología en animales

Se observaron efectos adversos en el riñón (glomerulonefritis) de monos con dosis de 16-50 mg/kg (0,7-5,5 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

Una sola dosis de ramucirumab que dio lugar a una exposición aproximadamente 10 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia, no deterioró significativamente la cicatrización de heridas en monos utilizando un modelo de incisión de grosor completo.

### ESTUDIOS CLÍNICOS

#### Cáncer gástrico

El Estudio 1 fue un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego de CYRAMZA® más el mejor cuidado paliativo (BSC, por sus siglas en inglés) versus placebo más BSC que aleatorizó (2:1) 355 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado o metastásico (incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica [UGE]) que previamente recibieron quimioterapia con compuestos de platino o con fluoropirimidina. El criterio de valoración principal de eficacia era la sobrevida global y el criterio de valoración secundario de eficacia era la sobrevida libre de progresión. Se requería que los pacientes hubieran tenido progresión de la enfermedad ya sea dentro de los 4 meses después de la última dosis del tratamiento de primera línea por enfermedad localmente avanzada o metastásica o dentro de los 6 meses después de la última dosis del tratamiento adyuvante. También se requería que los pacientes tuvieran un Estado Funcional (EF) de acuerdo con el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1. Los pacientes recibieron ya sea una perfusión intravenosa de CYRAMZA® 8 mg/kg (n=238) o solución de placebo (n=117) cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó por disminución de peso corporal durante los 3 meses previos ( $\geq 10\%$  versus  $< 10\%$ ), región geográfica, y localización del tumor primario (gástrico versus UGE).

Las características demográficas y basales eran similares entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 60 años; el 70% de los pacientes eran hombres; el 77% de raza blanca, el 16% asiáticos; el EF ECOG era 0 en el 28% de los pacientes y 1 en el 72% de los pacientes; el 91% tenía enfermedad mensurable; el 75% de los pacientes tenía cáncer gástrico; y el 25% tenía adenocarcinoma de la UGE. La mayoría de los pacientes (85%) experimentó progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica. La quimioterapia previa por cáncer gástrico consistió en tratamiento combinado de platino/fluoropirimidina (81%), regímenes con fluoropirimidina sin platino (15%), y regímenes con compuestos de platino sin fluoropirimidina (4%). En el Estudio 1, los pacientes recibieron una mediana de 4 dosis (rango 1-34) de CYRAMZA® o una mediana de 3 dosis (rango 1-30) de placebo.

La sobrevida global y la sobrevida libre de progresión presentaron una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes aleatorizados a CYRAMZA® en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En la Tabla 1 se presentan los resultados de eficacia.

**Tabla 1: Estudio Aleatorizado de CYRAMZA® más BSC versus Placebo más BSC en Cáncer Gástrico**

	CYRAMZA® N=238	Placebo N=117
<b>Sobrevida global</b>		
Número de muertes (%)	179 (75%)	99 (85%)
Mediana – meses (IC del 95%)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Hazard Ratio (IC del 95%)	0,78 (0,60; 0,998)	
Valor de p por rango logarítmico estratificado	0,047	
<b>Sobrevida libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)	199 (84%)	108 (92%)
Mediana – meses (IC del 95%)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Hazard Ratio (IC del 95%)	0,48 (0,38; 0,62)	
Valor de p por rango logarítmico estratificado	<0,001	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza

El Estudio 2 fue un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego de CYRAMZA® más paclitaxel versus placebo más paclitaxel, que aleatorizó (1:1) 665 pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado o metastásico (incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica) que previamente recibieron quimioterapia con compuestos de platino y fluoropirimidina. Se requería que los pacientes hubieran experimentado progresión de la enfermedad durante el tratamiento de primera línea, o dentro de los 4 meses posteriores a la última dosis de dicho tratamiento. También se requería que los pacientes tuvieran un EF ECOG de 0 o 1. La aleatorización se estratificó por región geográfica,

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

tiempo hasta la progresión desde el inicio del tratamiento de primera línea (<6 meses versus ≥6 meses) y mensurabilidad de la enfermedad.

Se aleatorizó a los pacientes para recibir ya sea CYRAMZA® 8 mg/kg (n=330) o placebo (n=335) mediante perfusión intravenosa cada 2 semanas (los días 1 y 15) de cada ciclo de 28 días. Pacientes de ambos grupos de tratamiento recibieron paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> mediante perfusión intravenosa los días 1, 8, y 15 de cada ciclo de 28 días. Antes de la administración de cada dosis de paclitaxel se requería que los pacientes tuvieran funciones hematopoyéticas y hepáticas adecuadas. La dosis de paclitaxel se redujo permanentemente en incrementos de 10 mg/m<sup>2</sup> para un máximo de dos reducciones de dosis para la toxicidad hematológica de Grado 4 o para la toxicidad no hematológica relacionada a paclitaxel de Grado 3. El criterio de valoración principal de eficacia era la sobrevida global y los criterios de valoración secundarios de eficacia eran la sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva.

Los datos demográficos y las características basales fueron similares entre los grupos de tratamiento incluyendo lo siguiente: la mediana de edad era de 61 años; el 71% de los pacientes eran hombres; el 61% de raza blanca, el 35% asiáticos; el EF ECOG era de 0 para el 39% de los pacientes, 1 para el 61% de los pacientes; el 78% de los pacientes tenía enfermedad mensurable; el 79% de los pacientes tenía cáncer gástrico; y el 21% tenía adenocarcinoma de la UGE. Las dos terceras partes de los pacientes experimentaron progresión de la enfermedad durante el tratamiento de primera línea (67%) y el 25% de los pacientes recibieron un tratamiento combinado de platino/fluoropirimidina con antraciclina.

La sobrevida global, la sobrevida libre de progresión, y la tasa de respuesta objetiva presentaron una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes aleatorizados a CYRAMZA® más paclitaxel en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo más paclitaxel. En la Tabla 2 se presentan los resultados de eficacia.

**Tabla 2: Estudio Aleatorizado de CYRAMZA® más Paclitaxel versus Placebo más Paclitaxel en Cáncer Gástrico**

	CYRAMZA® + paclitaxel N=330	Placebo + paclitaxel N=335
<b>Sobrevida global</b>		
Número de muertes (%)	256 (78%)	260 (78%)
Mediana – meses (IC del 95%)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Hazard Ratio (IC del 95%)	0,81 (0,68; 0,96)	
Valor de p por rango logarítmico estratificado	0,017	
<b>Sobrevida libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)	279 (85%)	296 (88%)
Mediana – meses (IC del 95%)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Hazard Ratio (IC del 95%)	0,64 (0,54; 0,75)	
Valor de p por rango logarítmico estratificado	<0,001	
<b>Tasa de respuesta objetiva (RC + RP)</b>		
Tasa – porcentaje (IC del 95%)	28 (23; 33)	16,1 (13; 20)
Oportunidad relativa (IC del 95%)	2,14 (1,45; 3,16)	
Valor de p según prueba de CMH estratificada	0,001	

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

### Cáncer Pulmonar de Células No-Pequeñas

El Estudio 3 fue un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego de CYRAMZA® más docetaxel versus placebo más docetaxel, que aleatorizó (1:1) 1253 pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas con progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia con compuestos de platino para enfermedad localmente avanzada o metastásica. El criterio de valoración principal de eficacia era la sobrevida global y el criterio de valoración secundario de eficacia era la sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva. También se requería que los pacientes tuvieran un Estado Funcional (EF) ECOG de 0 o 1. Se aleatorizó a los pacientes para recibir ya sea una

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

perfusión intravenosa de CYRAMZA® a 10 mg/kg o de placebo, en combinación con docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días. En los sitios del Este Asiático, se administró una dosis de docetaxel reducida a 60 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días. A los pacientes que interrumpieron la terapia combinada debido a un evento adverso atribuido a CYRAMZA®/placebo o docetaxel se les permitió continuar la monoterapia con el otro componente de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable. La aleatorización se estratificó por región geográfica, género, tratamiento de mantenimiento previo y EF ECOG.

Los datos demográficos y las características basales fueron similares entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 62 años; el 67% de los pacientes eran hombres; el 82% de raza blanca, el 13% asiáticos; el EF ECOG era de 0 para el 32% de los pacientes; el 73% presentaban histología no escamosa y el 26% presentaban histología escamosa. Además de quimioterapia con compuestos de platino (99%), los tratamientos previos más frecuentes fueron pemetrexed (38%), gemcitabina (25%), taxano (24%) y bevacizumab (14%). El 22% de los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento previo. Se desconocía el estado del EGFR tumoral para la mayoría de los pacientes (65%). En los casos en que se conocía el estado del EGFR tumoral (n=445), el 7,5% fue positivo para la mutación de EGFR (n=33). No se recolectaron datos acerca del estado de reordenamiento de ALK.

La sobrevida global y la sobrevida libre de progresión presentaron una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes aleatorizados a CYRAMZA® más docetaxel en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo más docetaxel. La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa + respuesta parcial) fue del 23% (IC del 95%: 20; 26) para CYRAMZA® más docetaxel y del 14% (IC del 95%: 11; 17) para placebo más docetaxel, valor de p de <0,001. En la Tabla 3 se presentan los resultados de eficacia.

**Tabla 3: Estudio Aleatorizado de CYRAMZA® más Docetaxel versus Placebo más Docetaxel en Cáncer Pulmonar de Células No-Pequeñas**

	CYRAMZA® + docetaxel N=628	Placebo + docetaxel N=625
<b>Sobrevida global</b>		
Número de muertes (%)	428 (68%)	456 (73%)
Mediana – meses (IC del 95%)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Hazard Ratio (IC del 95%)	0,86 (0,75; 0,98)	
Valor de p por rango logarítmico estratificado	0,024	
<b>Sobrevida libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)	558 (89%)	583 (93%)
Mediana – meses (IC del 95%)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Hazard Ratio (IC del 95%)	0,76 (0,68; 0,86)	
Valor de p por rango logarítmico estratificado	<0,001	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza.

### Cáncer Colorrectal

El Estudio 4 fue un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego de CYRAMZA® más FOLFIRI versus placebo más FOLFIRI, en pacientes con CCRm, con progresión de la enfermedad durante o después de una terapia previa con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina. Se requería que los pacientes tuvieran un Estado Funcional (EF) ECOG de 0 o 1 y que hubieron experimentado progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses posteriores a la última dosis del tratamiento de primera línea. Un total de 1072 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir ya sea una perfusión intravenosa de CYRAMZA® a 8 mg/kg (n=536) o placebo (n=536), en combinación con FOLFIRI: irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> administrado vía intravenosa durante 90 minutos y ácido folínico 400 mg/m<sup>2</sup> administrado vía intravenosa simultáneamente durante 120 minutos; seguido de un bolo intravenoso de 5-fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> durante 2 a 4 minutos; seguido de 5-fluorouracilo 2400 mg/m<sup>2</sup> administrado mediante perfusión intravenosa continua durante 46 a 48 horas. Los ciclos de tratamiento en ambos grupos se repitieron cada 2 semanas. Los pacientes que suspendieron uno o más componentes del tratamiento debido a un evento adverso se les permitió continuar el tratamiento con el(los) otro(s) componente(s) del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal de eficacia era la sobrevida global y el criterio de valoración secundario de eficacia era la sobrevida libre de progresión. La aleatorización se estratificó por región geográfica, por el estado

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

del tumor KRAS y por el tiempo hasta la progresión de la enfermedad después de comenzar el tratamiento de primera línea (<6 meses versus ≥6 meses).

Los datos demográficos y las características basales fueron similares entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 62 años; el 57% de los pacientes eran hombres; el 76% de raza blanca y el 20% asiáticos; el EF ECOG era de 0 para el 49%; el 49% de los pacientes tenían tumores KRAS mutantes; y el 24% de los pacientes tuvieron progresión de enfermedad dentro de los 6 meses posteriores al inicio de la primera línea.

La sobrevida global y la sobrevida libre de progresión presentaron una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes aleatorizados a CYRAMZA® más FOLFIRI en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo más FOLFIRI. El efecto del tratamiento fue consistente a través de los factores de estratificación pre-especificados. En la Tabla 4 se presentan los resultados de eficacia.

**Tabla 4: Estudio Aleatorizado de CYRAMZA® más FOLFIRI versus Placebo más FOLFIRI en CRRm**

	CYRAMZA® + FOLFIRI N=536	Placebo + FOLFIRI N=536
<b>Sobrevida global</b>		
Número de muertes (%)	372 (69%)	397 (74%)
Mediana – meses (IC del 95%)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Hazard Ratio (IC del 95%)	0,85 (0,73; 0,98)	
Valor de p por rango logarítmico estratificado	0,023	
<b>Sobrevida libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)	476 (89%)	494 (92%)
Mediana – meses (IC del 95%)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Hazard Ratio (IC del 95%)	0,79 (0,70; 0,90)	
Valor de p por rango logarítmico estratificado	<0,001	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

**No administrar CYRAMZA® como push o bolo intravenoso.**

#### Dosis y esquema recomendados

##### Cáncer Gástrico

La dosis recomendada de CYRAMZA® ya sea en monoterapia o combinado con paclitaxel semanalmente es de 8 mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos. Continuar con la administración de CYRAMZA® hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se administra combinado, administrar CYRAMZA® antes de la administración de paclitaxel.

##### Cáncer Pulmonar de Células No-Pequeñas

La dosis recomendada de CYRAMZA® es 10 mg/kg administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos el día 1 de un ciclo de 21 días, después de la perfusión de docetaxel. Continuar con la administración de CYRAMZA® hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

##### Cáncer Colorrectal

La dosis recomendada de CYRAMZA® es de 8 mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos antes de la administración de FOLFIRI. Continuar con la administración de CYRAMZA® hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### Pre medicación

- Antes de cada perfusión de CYRAMZA®, pre medicar a todos los pacientes con un antihistamínico H1 –intravenoso (por ej. clorhidrato de difenhidramina).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

- También pre medicar con dexametasona (o equivalente) y acetaminofén antes de cada perfusión de CYRAMZA® a los pacientes que experimentaron una reacción relacionada a la perfusión de grado 1 o 2 (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la dosis*).

### Modificaciones de la dosis

#### Reacciones relacionadas a la perfusión (RRP)

- Reducir la velocidad de perfusión de CYRAMZA® en un 50% en caso de RRP de Grado 1 o 2.  
- Interrumpir en forma permanente la administración de CYRAMZA® en caso de RRP de Grado 3 o 4 (ver *Posología y Modo de Administración – Pre medicación y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Reacciones relacionadas a la perfusión*).

#### Hipertensión

- Interrumpir la administración de CYRAMZA® en caso de hipertensión grave hasta su control con tratamiento médico.  
- Interrumpir en forma permanente la administración de CYRAMZA® en caso de hipertensión grave que no puede controlarse con tratamiento antihipertensivo (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Hipertensión*).

#### Proteinuria

- Interrumpir la administración de CYRAMZA® en caso de niveles de proteinuria  $\geq 2$  g/24 horas. Reiniciar el tratamiento a una dosis reducida (ver Tabla 5) hasta que el nivel de proteinuria retorne a  $< 2$  g/24 horas. Si el nivel de proteinuria vuelve a ser  $\geq 2$  g/24 horas, interrumpir la administración de CYRAMZA® y reducir la dosis (ver Tabla 5) hasta que el nivel de proteinuria retorne a  $< 2$  g/24 horas.  
- Interrumpir en forma permanente la administración de CYRAMZA® en caso de proteinuria  $> 3$  g/24 horas o en el contexto de síndrome nefrótico (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Proteinuria incluyendo Síndrome Nefrótico y Reacciones Adversas - Experiencia en estudios clínicos*).

**Tabla 5: Reducciones de Dosis para Proteinuria**

Dosis Inicial de CYRAMZA®	Primera Reducción de Dosis a:	Segunda Reducción de Dosis a:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

#### Complicaciones en la cicatrización de heridas

- Interrumpir la administración de CYRAMZA® antes de la cirugía programada hasta que la herida cicatrice por completo (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Deterioro de la cicatrización de heridas*).

#### Eventos tromboembólicos arteriales, perforación gastrointestinal, o sangrado de grado 3 ó 4

- Interrumpir en forma permanente CYRAMZA® (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Hemorragia, Eventos tromboembólicos arteriales, Perforaciones gastrointestinales*).

Para toxicidades relacionadas con paclitaxel, docetaxel o los componentes de FOLFIRI consulte la información para prescribir vigente.

### Preparación para la administración

Inspeccionar el contenido del vial para detectar material particulado y cambio de color antes de la dilución (ver *Descripción*). Descartar el vial si se identifica la presencia de material particulado o cambio de color. Conservar los viales en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C hasta el momento de usar. Conservar el vial en el estuche para protegerlo de la luz.

- Calcular la dosis y el volumen requerido de CYRAMZA® necesarios para preparar la solución para perfusión. Los viales contienen ya sea 100 mg/10 mL o 500 mg/50 mL a una concentración de 10 mg/mL de solución de CYRAMZA®

- Extraer el volumen requerido de CYRAMZA® y luego diluir sólo con solución de cloruro de sodio inyectable al 0,9% en un envase para perfusión intravenosa hasta un volumen final de 250 mL. No usar soluciones que contengan dextrosa.

- Invertir suavemente el envase para asegurar un mezclado adecuado.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

- **NO CONGELAR NI AGITAR** la solución para perfusión. NO diluir con otras soluciones ni infundir junto con otros electrolitos o medicamentos.
- Conservar la solución diluida durante no más de 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C o 4 horas a temperatura ambiente no mayor a 30°C.
- Descartar el vial que contenga algún resto sin usar de CYRAMZA®

### Administración

- Inspeccionar visualmente la solución diluida para detectar la presencia de material particulado y cambio de color antes de la administración. Si se identifican material particulado o cambio de color, desechar la solución.
- Administrar la perfusión de CYRAMZA® diluida a través de la bomba de perfusión durante 60 minutos a través de una vía de perfusión por separado. Se recomienda el uso de un filtro de baja unión a proteínas de 0,22 micrones. Enjuagar la vía con solución de cloruro de sodio (0,9%) inyectable al final de la perfusión.

### CONTRAINDICACIONES

El uso del producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

#### Hemorragia

CYRAMZA® aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el Estudio 1, la incidencia de sangrado grave fue del 3,4% para CYRAMZA® y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado grave fue del 4,3% para CYRAMZA® más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los Estudios 1 y 2 no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con CYRAMZA® que reciben AINEs.

En el Estudio 3, la incidencia de sangrado grave fue del 2,4% para CYRAMZA® más docetaxel y del 2,3% para placebo más docetaxel. Pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con AINEs u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral fueron excluidos del Estudio 3; por lo tanto se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes.

En el Estudio 4, la incidencia de sangrado grave fue del 2,5% para CYRAMZA® más FOLFIRI y del 1,7% para placebo más FOLFIRI.

Interrumpir en forma permanente CYRAMZA® en pacientes que experimenten sangrado grave (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la dosis*).

#### Eventos Tromboembólicos Arteriales

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ETAs) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron CYRAMZA® como monoterapia por cáncer gástrico en el Estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de CYRAMZA® en pacientes que experimenten un ETA grave (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la Dosis*).

#### Hipertensión

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían CYRAMZA® como monoterapia (8%) en comparación con placebo (3%), en pacientes que recibían CYRAMZA® más paclitaxel (15%) en comparación con placebo más paclitaxel (3%), en pacientes que recibían CYRAMZA® más docetaxel (6%) en comparación con placebo más docetaxel (2%) y en pacientes que recibían CYRAMZA® más FOLFIRI (11%) en comparación con placebo más FOLFIRI (3%).



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con CYRAMZA®. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de CYRAMZA® en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente CYRAMZA® en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda controlarse con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la Dosis*).

### Reacciones Relacionadas a la Perfusión

Antes de la institución de las recomendaciones de pre medicación en los estudios clínicos de CYRAMZA®, se observaron RRP's en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves. La mayoría de las RRP's en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de CYRAMZA®. Los síntomas de RRP's incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RRP's en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente CYRAMZA® en el caso de RRP's de Grado 3 o 4 (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la dosis*).

### Perforaciones Gastrointestinales

CYRAMZA® es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. Cuatro de 570 pacientes (0,7%) que recibieron CYRAMZA® como monoterapia en estudios clínicos tuvieron perforación gastrointestinal. En el Estudio 2, la incidencia de perforación gastrointestinal también aumentó en pacientes que recibieron CYRAMZA® más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron placebo más paclitaxel (0,3%). En el Estudio 3 la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1% para CYRAMZA® más docetaxel y 0,3% para placebo más docetaxel. En el Estudio 4, la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1,7% para CYRAMZA® más FOLFIRI y 0,6% para placebo más FOLFIRI. Interrumpir en forma permanente la administración de CYRAMZA® en pacientes que presenten perforación gastrointestinal (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la dosis*).

### Deterioro de la Cicatrización de Heridas

El deterioro de la cicatrización de heridas puede producirse con anticuerpos que inhiben la vía de VEGF. No se ha estudiado CYRAMZA® en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. CYRAMZA®, un tratamiento antiangiogénico, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. Interrumpir el tratamiento con CYRAMZA® en pacientes con deterioro de la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de CYRAMZA® antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico para una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de CYRAMZA® hasta que la herida cicatrice por completo (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la dosis*).

### Deterioro Clínico en Pacientes con Cirrosis Child-Pugh B o C

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían CYRAMZA® como monoterapia. Se debe utilizar CYRAMZA® en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

### Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible

Se ha informado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) con una tasa <0,1% en los estudios clínicos de CYRAMZA®. Se deberá confirmar el diagnóstico de SLPR mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) e interrumpir la administración de CYRAMZA® en pacientes que desarrollen síntomas de SLPR. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con SLPR pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

### Proteinuria incluyendo Síndrome Nefrótico

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

En el Estudio 4, la proteinuria grave ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con CYRAMZA® más FOLFIRI en comparación con pacientes que recibieron placebo más FOLFIRI. Se reportó proteinuria grave en el 3% de los pacientes tratados con CYRAMZA® más FOLFIRI (incluyendo 3 casos [0,6%] de síndrome nefrótico), en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria para el desarrollo de un empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con CYRAMZA®

Suspender CYRAMZA® para niveles de proteína urinaria de 2 o más gramos en 24 horas. Reiniciar CYRAMZA® a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína urinaria retorne a menos de 2 gramos en 24 horas. Interrumpir en forma permanente CYRAMZA® para niveles de proteína urinaria mayores de 3 gramos en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la dosis*).

### Disfunción Tiroidea

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con CYRAMZA® En el Estudio 4, la incidencia de hipotiroidismo reportado como un evento adverso fue de 2,6% en los pacientes tratados con CYRAMZA® más FOLFIRI y de 0,9% en los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

### Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción, CYRAMZA® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con CYRAMZA® y durante al menos 3 meses después de la última dosis de CYRAMZA® (ver *Uso en poblaciones específicas – Embarazo y Mujeres y hombres con potencial reproductivo*).

### Uso en poblaciones específicas

#### Embarazo

##### *Resumen de riesgos*

Sobre la base de su mecanismo de acción (ver *Propiedades Farmacológicas – Mecanismo de acción*), CYRAMZA® puede causar daño fetal. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No hay datos disponibles acerca del uso de CYRAMZA en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Los antecedentes de riesgo de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario para la población indicada son desconocidos. En la población general de los Estados Unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto.

##### *Datos*

##### *Datos en animales*

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del VEGFR2 causó muerte embriofetal y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y feto-placentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

#### Lactancia

##### *Resumen de riesgos*

No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con CYRAMZA®

### Mujeres y hombres con potencial reproductivo

#### *Anticoncepción*

#### *Mujeres*

Sobre la base de su mecanismo de acción, CYRAMZA® puede causar daño fetal (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Embarazo*). Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben CYRAMZA® y durante al menos 3 meses después de la última dosis de CYRAMZA®

#### *Infertilidad*

#### *Mujeres*

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales CYRAMZA® puede deteriorar la fertilidad (ver *Propiedades Farmacológicas – Toxicología preclínica*).

### Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CYRAMZA® en niños menores de 18 años. En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

### Uso en ancianos

De los 563 pacientes tratados con CYRAMZA® en dos estudios clínicos aleatorios de cáncer gástrico, el 36% tenía 65 años y más, mientras que el 7% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes (ver *Estudios Clínicos - Cáncer gástrico*).

De los 1253 pacientes en el Estudio 3, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron CYRAMZA® más docetaxel en el Estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más (ver *Estudios Clínicos - Cáncer Pulmonar de Células No-Pequeñas*). En un análisis exploratorio de los subgrupos del Estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36) (ver *Estudios Clínicos - Cáncer Pulmonar de Células No-Pequeñas*).

De los 529 pacientes que recibieron CYRAMZA® más FOLFIRI en el Estudio 4, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes (ver *Estudios Clínicos – Cáncer Colorrectal*).

### Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base del análisis farmacocinético poblacional (ver *Propiedades Farmacológicas - Farmacocinética*).

### Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] > LSN o bilirrubina total >1,0-1,5 veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total >1,5-3,0 veces LSN y cualquiera AST) sobre la base del análisis farmacocinético poblacional. Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron CYRAMZA® como monoterapia (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C y Propiedades Farmacológicas - Farmacocinética*).

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre ramucirumab y paclitaxel, entre ramucirumab y docetaxel o entre ramucirumab e irinotecán o su metabolito activo, SN-38 (ver *Propiedades Farmacológicas - Farmacocinética*).

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas al fármaco se describen en mayor detalle en otras secciones del inserto:

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

- Hemorragia (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la Dosis y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Hemorragia*).
- Eventos tromboembólicos arteriales (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la dosis y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Eventos Tromboembólicos Arteriales*).
- Hipertensión (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la dosis y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Hipertensión*).
- Reacciones relacionadas a la perfusión (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la Dosis y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Reacciones Relacionadas a la Perfusión*).
- Perforación gastrointestinal (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la Dosis y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Perforaciones Gastrointestinales*).
- Deterioro de la cicatrización de heridas (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la Dosis y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Deterioro de la Cicatrización de Heridas*).
- Pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Deterioro Clínico en Pacientes con Cirrosis Child-Pugh B o C*).
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible*).
- Proteinuria incluyendo síndrome nefrótico (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Proteinuria incluyendo Síndrome Nefrótico*).
- Disfunción tiroidea (*Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Disfunción Tiroidea*).

### Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

### Cáncer Gástrico

Los datos de seguridad se presentan a partir de dos estudios clínicos aleatorizado, controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron CYRAMZA®: El Estudio 1 fue un estudio clínico aleatorizado (2:1), doble ciego en el que 351 pacientes recibieron CYRAMZA® 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas o placebo cada dos semanas, y el Estudio 2 fue un estudio clínico doble ciego, aleatorizado (1:1) en el que 656 pacientes recibieron paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 8, y 15 de cada ciclo de 28 días más CYRAMZA® 8 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas, o placebo cada dos semanas. Ambos estudios excluyeron a los pacientes que tenían un Estado Funcional (EF) de acuerdo con el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 2 o más, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, o que recibían tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día. El Estudio 1 excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina  $\geq 1,5$  mg/dL y el Estudio 2 excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina  $> 1,5$  veces el límite superior del valor normal (LSN).

### *CYRAMZA® Administrado como Monoterapia*

De 236 pacientes que recibieron CYRAMZA® como monoterapia (población de seguridad) en el Estudio 1, la mediana de edad era de 60 años; el 28% eran mujeres; el 76% de raza blanca, y el 16% asiáticos. Los pacientes en el Estudio 1 recibieron una mediana de 4 dosis de CYRAMZA®; la mediana de duración de la exposición fue de 8 semanas, y 32 pacientes (14% de 236) recibieron CYRAMZA® durante por lo menos seis meses.

En el Estudio 1, las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con CYRAMZA® con una tasa  $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  mayor que con placebo fueron hipertensión y diarrea. Los eventos adversos serios más frecuentes con CYRAMZA® fueron anemia (3,8%) y obstrucción intestinal (2,1%). Se hicieron transfusiones de glóbulos rojos al 11% de los pacientes tratados con CYRAMZA® frente al 8,7% de los pacientes que recibieron placebo.

En la Tabla 6 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas ocurridas en el Estudio 1.

**Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5\%$  y una diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos que recibieron CYRAMZA® en el Estudio 1**

Reacciones adversas (MedDRA)	CYRAMZA® (8 mg/kg) N=236	Placebo N=115
------------------------------	-----------------------------	------------------

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL**

Clasificación por órganos y sistemas	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado 3-4 (Frecuencia %)	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado 3-4 (Frecuencia %)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	14	1	9	2
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Hiponatremia	6	3	2	1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	9	0	3	0
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión	16	8	8	3

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$  de los pacientes tratados con CYRAMZA® en el Estudio 1 fueron: neutropenia (4,7% CYRAMZA® versus 0,9% placebo), epistaxis (4,7% CYRAMZA® versus 0,9% placebo), rash (4,2% CYRAMZA® versus 1,7% placebo), obstrucción intestinal (2,1% CYRAMZA® versus 0% placebo), y eventos tromboembólicos arteriales (1,7% CYRAMZA® versus 0% placebo) (ver *Posología y Modo de Administración - Modificaciones de la Dosis y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Hemorragia y Eventos Tromboembólicos Arteriales*).

En los estudios clínicos en los que CYRAMZA® se administró como monoterapia, se informaron reacciones adversas clínicamente relevantes (incluso de Grado  $\geq 3$ ) en los pacientes tratados con CYRAMZA®, que incluyeron proteinuria, perforación gastrointestinal, y reacciones relacionadas a la perfusión.

En el Estudio 1, de acuerdo con la evaluación de laboratorio, el 8% de los pacientes tratados con CYRAMZA® desarrolló proteinuria versus el 3% de los pacientes tratados con placebo. Dos pacientes interrumpieron CYRAMZA® por proteinuria. La tasa de perforación gastrointestinal en el Estudio 1 fue del 0,8% y la tasa de reacciones relacionadas a la perfusión fue del 0,4% (ver *Posología y Modo de Administración - Premedicación y Modificaciones de la dosis y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Reacciones Relacionadas a la Perfusión y Perforaciones Gastrointestinales*).

*CYRAMZA® Administrado Combinado con Paclitaxel*

De 327 pacientes que recibieron CYRAMZA® como monoterapia (población de seguridad) en el Estudio 2, la mediana de edad era de 60 años; el 31% eran mujeres; el 63% de raza blanca, y el 33% asiáticos. Los pacientes en el Estudio 2 recibieron una mediana de 9 dosis de CYRAMZA®; la mediana de duración de la exposición fue de 18 semanas, y 93 pacientes (28% de 327) recibieron CYRAMZA® durante por lo menos seis meses.

En el Estudio 2, las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con CYRAMZA® más paclitaxel con una tasa  $\geq 30\%$  y  $\geq 2\%$  mayor que con placebo más paclitaxel fueron fatiga, neutropenia, diarrea, y epistaxis. Los eventos adversos serios más frecuentes con CYRAMZA® más paclitaxel fueron neutropenia (3,7%) y neutropenia febril (2,4%); 19% de los pacientes tratados con CYRAMZA® más paclitaxel recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción de alguno de los componentes de la combinación CYRAMZA® más paclitaxel en el 2% o más de los pacientes del Estudio 2 fueron neutropenia (4%) y trombocitopenia (3%).

En la tabla 7 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas ocurridas en el Estudio 2.

**Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5\%$  y una diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos en los pacientes que recibieron CYRAMZA® más Paclitaxel en el Estudio 2**

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	CYRAMZA® más Paclitaxel (N=327)		Placebo más Paclitaxel (N=329)	
	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado $\geq 3$ (Frecuencia %)	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado $\geq 3$ (Frecuencia %)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL**

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia	54	41	31	19
Trombocitopenia	13	2	6	2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	32	4	23	2
Eventos hemorrágicos gastrointestinales	10	4	6	2
Estomatitis	20	1	7	1
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga/Astenia	57	12	44	6
Edema periférico	25	2	14	1
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Hipoalbuminemia	11	1	5	1
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Proteinuria	17	1	6	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Epistaxis	31	0	7	0
<b>Trastorno vascular</b>				
Hipertensión	25	15	6	3

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$  de los pacientes tratados con CYRAMZA® más paclitaxel en el Estudio 2 fueron sepsis (3,1% CYRAMZA® más paclitaxel versus 1,8% para placebo más paclitaxel) y perforaciones gastrointestinales (1,2% CYRAMZA® más paclitaxel versus 0,3% para placebo más paclitaxel).

#### Cáncer Pulmonar de Células No-Pequeñas

##### *CYRAMZA® Administrado en Combinación con Docetaxel*

El Estudio 3 fue un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego en pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas con progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia con compuestos de platino para enfermedad localmente avanzada o metastásica. Los pacientes recibieron ya sea CYRAMZA® 10 mg/kg mediante perfusión intravenosa más docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas o placebo más docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas. Debido a un incremento en la incidencia de neutropenia y neutropenia febril en los pacientes inscritos en los sitios del Este Asiático, el Estudio 3 fue modificado y 24 pacientes (11 aleatorizados a CYRAMZA® más docetaxel, 13 aleatorizados a placebo más docetaxel) en los sitios del Este Asiático recibieron una dosis inicial de docetaxel a 60 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.

El Estudio 3 excluyó pacientes con ECOG PS de 2 o más, bilirrubina mayor que el límite superior de lo normal (LSN), hipertensión que no puede controlarse, cirugía mayor dentro de 28 días, evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos por el cáncer, evidencia radiográfica de cavitación intratumoral, o hemoptisis grave dentro de los últimos 2 meses, y pacientes que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día. El estudio también excluyó a los pacientes cuyo el único tratamiento previo para cáncer pulmonar de células no-pequeñas avanzado fue un inhibidor de la tirosina quinasa (receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR, por sus siglas en inglés] o quinasa del linfoma anaplásico [ALK, por sus siglas en inglés]).

Los datos descritos abajo reflejan la exposición a CYRAMZA® más docetaxel en 627 pacientes en el Estudio 3. Las características demográficas y basales eran similares entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 62 años; el 67% de los pacientes eran hombres; el 84% de raza blanca y el 12% asiáticos; el 33% tenían EF ECOG 0; el 74% tenían histología no escamosa y el 25% tenían histología escamosa. Los pacientes recibieron una mediana de 4,5 dosis de CYRAMZA®; la duración de exposición mediana fue de 3,5 meses y 195 (el 31% de 627) pacientes recibieron CYRAMZA® durante al menos seis meses.

En el Estudio 3, las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con CYRAMZA® más docetaxel con una tasa  $\geq 30\%$  y  $\geq 2\%$  mayor que con placebo más docetaxel fueron neutropenia, fatiga/astenia, y estomatitis/inflamación de la mucosa. La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con CYRAMZA® más docetaxel (9%) que en los pacientes tratados con placebo más docetaxel (5%). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción de CYRAMZA® fueron reacción relacionada a la perfusión (0,5%) y epistaxis (0,3%). Para los pacientes con histología no escamosa, la incidencia global de hemorragia pulmonar fue del 7% y la incidencia de hemorragia pulmonar Grado  $\geq 3$  fue del 1% para CYRAMZA® más docetaxel en comparación con el 6% de incidencia global y 1% para hemorragia pulmonar Grado  $\geq 3$  para placebo más docetaxel. Para los pacientes con histología escamosa, la incidencia global de hemorragia pulmonar fue del 10% y la incidencia de hemorragia pulmonar Grado  $\geq 3$  fue del 2% para CYRAMZA® más docetaxel en comparación con el 12% de incidencia global y 2% para hemorragia pulmonar Grado  $\geq 3$  para placebo más docetaxel.

Los eventos adversos serios más frecuentes con CYRAMZA® más docetaxel fueron neutropenia febril (14%), neumonía (6%), y neutropenia (5%). El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos fue del 42% a los pacientes que tratados con CYRAMZA® más docetaxel frente al 37% de los pacientes que recibieron placebo más docetaxel. En los pacientes con  $\geq 65$  años hubo 18 (8%) muertes durante el tratamiento o dentro de los 30 días de la suspensión de CYRAMZA® más docetaxel y 9 (4%) muertes por placebo más docetaxel. En los pacientes con  $< 65$  años hubo 13 (3%) muertes durante el tratamiento o dentro de los 30 días de la suspensión de CYRAMZA® más docetaxel y 26 (6%) muertes por placebo más docetaxel.

En la tabla 8 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas ocurridas en el Estudio 3.

**Tabla 8: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5\%$  y una diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos en los pacientes que recibieron CYRAMZA® en el Estudio 3**

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	CYRAMZA® más docetaxel (N=627)		Placebo más docetaxel (N=618)	
	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado $\geq 3$ (Frecuencia %)	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado $\geq 3$ (Frecuencia %)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia febril	16	16	10	10
Neutropenia	55	49	46	40
Trombocitopenia	13	3	5	<1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Estomatitis/Inflamación de la mucosa	37	7	19	2
<b>Trastornos oculares</b>				
Aumento del lacrimo	13	<1	5	0
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga/Astenia	55	14	50	11
Edema periférico	16	0	9	<1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Epistaxis	19	<1	7	<1
<b>Trastorno vascular</b>				
Hipertensión	11	6	5	2

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$  de los pacientes tratados con CYRAMZA® más docetaxel en el Estudio 3 fueron hiponatremia (4,8% CYRAMZA® más docetaxel versus 2,4% para placebo más docetaxel) y proteinuria (3,3% CYRAMZA® más paclitaxel versus 0,8% para placebo más docetaxel).

### Cáncer Colorrectal

#### *CYRAMZA® Administrado en Combinación con FOLFIRI*

El Estudio 4 fue un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina. Los pacientes recibieron ya sea CYRAMZA® 8 mg/kg mediante perfusión intravenosa más

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

FOLFIRI mediante perfusión intravenosa cada 2 semanas o placebo más FOLFIRI mediante perfusión intravenosa cada 2 semanas.

El Estudio 4 excluyó pacientes con EF ECOG de 2 o más, hipertensión que no puede controlarse, cirugía mayor dentro de 28 días y los que experimentaron cualquiera de los siguientes durante la terapia de primera línea con un régimen con bevacizumab: un evento arterial trombótico/tromboembólico; hipertensión Grado 4; proteinuria Grado 3; evento de sangrado Grado 3-4; o perforación intestinal.

Las características demográficas y basales eran similares entre los grupos de tratamiento (n=1057). La mediana de edad era de 62 años; el 57% de los pacientes eran hombres; el 76% de raza blanca y el 20% asiáticos; el 48% tenían EF ECOG 0.

Los datos descritos en esta sección reflejan la exposición a CYRAMZA® más FOLFIRI en 529 pacientes en el Estudio 4. Los pacientes recibieron una mediana de 8 dosis (rango 1-68) de CYRAMZA®; la mediana de la duración de la exposición fue de 4,4 meses y 169 (32% de 529) pacientes recibieron CYRAMZA® durante al menos seis meses. Las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con CYRAMZA® más FOLFIRI con una tasa  $\geq 30\%$  y  $\geq 2\%$  mayor que con placebo más FOLFIRI fueron diarrea, neutropenia, disminución del apetito, epistaxis y estomatitis. El veinte por ciento de los pacientes tratados con CYRAMZA® más FOLFIRI recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos. La interrupción del tratamiento con cualquiera medicamento del estudio debido a reacciones adversas ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con CYRAMZA® más FOLFIRI (29%) que en los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI (13%).

Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción de cualquier componente de CYRAMZA® más FOLFIRI en comparación con placebo más FOLFIRI fueron neutropenia (12,5% versus 5,3%) y trombocitopenia (4,2% versus 0,8%). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento de CYRAMZA® fueron proteinuria (1,5%) y perforación gastrointestinal (1,7%).

Los eventos adversos serios más frecuentes con CYRAMZA® más FOLFIRI fueron diarrea (3,6%), obstrucción intestinal (3,0%) y neutropenia febril (2,8%).

En la tabla 9 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas ocurridas en el Estudio 4.

**Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia  $\geq 5\%$  y una diferencia  $\geq 2\%$  entre los grupos en los pacientes que recibieron CYRAMZA® en el Estudio 4**

Reacciones adversas (MedDRA) Clasificación por órganos y sistemas	CYRAMZA® más FOLFIRI (N=529)		Placebo más FOLFIRI (N=528)	
	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado $\geq 3$ (Frecuencia %)	Todos los grados (Frecuencia %)	Grado $\geq 3$ (Frecuencia %)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia	59	38	46	23
Trombocitopenia	28	3	14	<1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Disminución del apetito	37	2	27	2
Diarrea	60	11	51	10
Eventos hemorrágicos gastrointestinales	12	2	7	1
Estomatitis	31	4	21	2
<b>Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración</b>				
Edema periférico	20	<1	9	0
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Hipoalbuminemia	6	1	2	0
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Proteinuria <sup>a</sup>	17	3	5	<1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL**

Epistaxis	33	0	15	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Síndrome eritrodisestesia palmoplantar	13	1	5	<1
<b>Trastorno vascular</b>				
Hipertensión	26	11	9	3

<sup>a</sup> Incluye 3 pacientes con síndrome nefrótico en el grupo de tratamiento de CYRAMZA<sup>®</sup> más FOLFIRI.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$  de los pacientes tratados con CYRAMZA<sup>®</sup> más FOLFIRI en el Estudio 4 fueron perforación gastrointestinal (1,7% CYRAMZA<sup>®</sup> más FOLFIRI versus 0,6% para placebo más FOLFIRI)

Se evaluaron los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) en 224 pacientes (115 pacientes tratados con CYRAMZA<sup>®</sup> más FOLFIRI y 109 pacientes tratados con placebo más FOLFIRI) con niveles basales de TSH normales. Los pacientes fueron sometidos a pruebas de laboratorio periódicas de TSH hasta 30 días después de la última dosis del tratamiento del estudio. Se observó aumento de los niveles de TSH en 53 (46%) de los pacientes tratados con CYRAMZA<sup>®</sup> más FOLFIRI en comparación con 4 (4%) de los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

#### **Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. En 23 estudios clínicos, 86/2890 (3,0%) de los pacientes tratados con CYRAMZA<sup>®</sup> evaluados por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 14 de los 86 pacientes que fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento.

La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en el ensayo puede verse afectada por diversos factores que incluyen metodología del ensayo, manipulación de las muestras, momento de la toma de muestras, medicaciones concomitantes, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra CYRAMZA<sup>®</sup> con las incidencias de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

#### **SOBREDOSIS**

No existen datos de sobredosis en humanos. CYRAMZA<sup>®</sup> se administró en dosis de hasta 10 mg/kg cada dos semanas sin alcanzar la dosis máxima tolerada.

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

#### **INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE**

##### **- Hemorragia**

Informar a los pacientes que CYRAMZA<sup>®</sup> puede causar sangrado grave. Recomendar a los pacientes que consulten al médico en caso de sangrado o síntomas de sangrado que incluyan aturdimiento (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Hemorragia*).

##### **- Eventos tromboembólicos arteriales**

Informar a los pacientes sobre un aumento del riesgo de un evento tromboembólico arterial (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Eventos tromboembólicos arteriales*).

##### **- Hipertensión**

Informar a los pacientes que controlen sistemáticamente la presión arterial y consulten al médico si la presión arterial es alta o si se presentan síntomas de hipertensión que incluyen cefalea intensa, aturdimiento, o síntomas neurológicos (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Hipertensión*).

##### **- Perforaciones gastrointestinales**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CYRAMZA RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/10mL

Informar a los pacientes que consulten al médico en caso de diarrea intensa, vómitos, o dolor abdominal intenso (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Perforaciones gastrointestinales*).

### - Deterioro de la cicatrización de heridas

Informar a los pacientes que CYRAMZA® tiene el potencial de deteriorar la cicatrización de heridas. Indicar a los pacientes que no se sometan a cirugía sin previa consulta con su médico acerca de este riesgo potencial (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Deterioro de la cicatrización de heridas*).

### - Embarazo y daño fetal

Informar a las mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial de pérdida del embarazo, el riesgo para el feto y el riesgo para el desarrollo del recién nacido y del lactante y a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con CYRAMZA® y durante por lo menos 3 meses después de la última dosis de CYRAMZA® (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Embarazo y Mujeres y hombres con potencial reproductivo*).

### - Lactancia

Informar a las pacientes a no amamantar durante el tratamiento con CYRAMZA® (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Lactancia*).

### - Infertilidad

Informar a las mujeres con potencial reproductivo sobre el posible efecto de deterioro de la fertilidad de CYRAMZA® (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Mujeres y hombres con potencial reproductivo*).

## CONSERVACIÓN

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

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

## MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

## PRESENTACIONES

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

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

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

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

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

**Argentina:** Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. XX.XXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Diego Prieto, Farmacéutico.

Fecha de última revisión ANMAT:

**Chile:** Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. y Cía. Ltda. Edificio Neruda, Avda. Rosario Norte 555, Oficina 1903, Las Condes, Santiago, bajo licencia de Eli Lilly and Company, USA. Distribuido por Novofarma Service S.A. Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago. Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A. Registro ISP N° B-XXXX/YY. Mayor información en [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl).

**Colombia:** Venta con receta médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. Bogotá DC. Registros Nros. INVIMA YYYYY M-XXXXXX (Cyramza® 100 mg/10 mL) e INVIMA YYYYY M-XXXXXX (Cyramza® 500 mg/50 mL).

**Ecuador:** Producto de uso delicado. Venta bajo prescripción y vigilancia médica. Registros Nro. XX.XXX-XX-YY.

**Perú:** Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Peruana).

**Venezuela:** Importado y Distribuido por Eli Lilly y Compañía de Venezuela, S.A. RIF: J-00022299-1. Reg. M.P.P.S. N° P.B. XX.XXX.

**Centro América y República Dominicana:** Venta con receta médica. Eli Lilly and Company, EUA es el Titular.