FT080126Mark

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cyramza 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de ramucirumab

Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de ramucirumab.
Cada vial de 50 ml contiene 500 mg de ramucirumab.

Ramucirumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal recombinante humano producido por células murinas (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial de 10 ml contiene aproximadamente 17 mg de sodio y 1 mg de polisorbato 80.
Cada vial de 50 ml contiene aproximadamente 85 mg de sodio y 5 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es una solución de aspecto transparente a ligeramente opalescente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo con pH 6,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer gástrico

Cyramza en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina (ver sección 5.1).

Cyramza en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino o fluoropirimidina, para quienes el tratamiento en combinación con paclitaxel no es apropiado (ver sección 5.1).

Cáncer colorrectal

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

Cáncer de pulmón no microcítico

Cyramza en combinación con erlotinib está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (ver sección 5.1).

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

Carcinoma hepatocelular

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

Cyramza en combinación con paclitaxel
La dosis recomendada de ramucirumab es de 8 mg/kg los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días, antes de la perfusión de paclitaxel. La dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg/m^2 administrado por perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. Antes de cada perfusión de paclitaxel se debe realizar un hemograma completo y bioquímica sanguínea al paciente para evaluar la función hepática. En la Tabla 1 se muestran los criterios que se deben cumplir antes de cada perfusión con paclitaxel.

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

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

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

Cáncer colorrectal

La dosis recomendada de ramucirumab es 8 mg/kg cada 2 semanas administrada por perfusión intravenosa antes de la administración de FOLFIRI. Antes de la quimioterapia, se debe realizar un hemograma completo

al paciente. En la Tabla 2 se muestran los criterios que se deben cumplir antes de la administración de FOLFIRI.

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

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

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Cyramza en combinación con erlotinib para el tratamiento del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR
La dosis recomendada de ramucirumab en combinación con erlotinib es 10 mg/kg cada dos semanas.

Antes del inicio del tratamiento con ramucirumab y erlotinib, se debe determinar la presencia de las mutaciones del EGFR utilizando un método de determinación validado. Consultar la información del producto (ficha técnica) de erlotinib sobre posología y forma de administración de erlotinib.

Cyramza en combinación con docetaxel para el tratamiento del CPNM tras quimioterapia basada en platino
La dosis recomendada de ramucirumab es 10 mg/kg el día 1 de un ciclo de 21 días, antes de la perfusión de docetaxel. La dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m^2 administrada por perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos el día 1 de un ciclo de 21 días. Para pacientes de Asia Oriental, se debe considerar empezar con una dosis reducida de docetaxel de 60 mg/m^2 el día 1 de un ciclo de 21 días. Consultar la información de producto (ficha técnica) de docetaxel para consejos de dosificación específicos.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

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

Prueba de alfafetoproteína (AFP) en CHC

Se deben seleccionar los pacientes con CHC en base a una concentración de AFP sérica ≥ 400 ng/ml determinado por un test de AFP validado previo al tratamiento con ramucirumab (ver sección 5.1).

Duración del tratamiento

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

Medicación previa

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

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

Ajuste de dosis para ramucirumab

Reacciones relacionadas con la perfusión
Si el paciente experimenta una IRR de Grado 1 o 2, la velocidad de perfusión de ramucirumab se debe reducir en un 50 % así como en todas las perfusiones posteriores. En caso de IRR de Grado 3 o 4, se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab de forma inmediata y permanente (ver sección 4.4).

Hipertensión
Antes de cada administración de ramucirumab, se debe controlar y tratar la tensión arterial según indicación clínica correspondiente. En caso de hipertensión grave, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente hasta que se controle con medicación. En caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada de forma segura con antihipertensivos, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente (ver sección 4.4).

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

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

Tabla 3: Reducciones de dosis de Ramucirumab debido a proteinuria

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

Cirugía programada o dificultad en la curación de heridas
Se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab temporalmente durante al menos 4 semanas previas a una cirugía programada. Si existen complicaciones en la curación de las heridas, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente hasta que la herida esté completamente curada (ver sección 4.4).

Interrupción permanente
El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir permanentemente en los casos de:
Enfermedad tromboembólica arterial grave (ver sección 4.4).
Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4).
Hemorragias graves: hemorragias Grado 3 o 4 según NCI CTCAE (ver sección 4.4).
Desarrollo espontáneo de fístulas (ver sección 4.4).
Encefalopatía hepática o síndrome hepatorrenal (ver sección 4.4).

Ajuste de dosis de paclitaxel

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

Ajuste de dosis de FOLFIRI

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

Tabla 4: Reducciones de dosis de FOLFIRI

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

[a] 5-FU = 5-fluorouracilo.

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

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

Estomatitis/Mucositis	2	Si la estomatitis/mucositis se ha recuperado a Grado ≤1, reducir 5-FU 1 nivel de dosis. En el caso de estomatitis recurrente de Grado 2, reducir 5-FU 2 niveles de dosis.	
	3	Si la estomatitis/mucositis se ha recuperado a Grado ≤1, reducir 5-FU 1 nivel de dosis. Si la mucositis/estomatitis de Grado 3 no se resuelve a Grado ≤1, retrasar la administración de 5-FU durante un máximo de 28* días hasta resolución a Grado ≤1, después reducir 5-FU 2 niveles de dosis.	
	4	Posponer la administración de 5-FU durante un máximo de 28* días hasta resolución a Grado ≤ 1, después reducir 5-FU 2 niveles de dosis.	
Neutropenia febril		Se cumplen los criterios hematológicos de la Tabla 2 y la fiebre desaparece	**No** se cumplen los criterios hematológicos de la Tabla 2 y la fiebre desaparece
		Reducir 5-FU **e** irinotecán 2 niveles de dosis	Retrasar la administración de 5-FU **e** irinotecán durante un máximo de 28* días hasta que se resuelva a Grado ≤1, después reducir 5-FU **e** irinotecán 2 niveles de dosis. Valorar el uso de factor estimulante de colonias antes del siguiente ciclo.

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

Ajuste de dosis de docetaxel

Las reducciones de dosis de docetaxel se pueden aplicar basándose en el grado de toxicidad que ha presentado el paciente. El tratamiento con docetaxel se debe posponer hasta que la toxicidad se haya resuelto, en aquellos pacientes que durante el tratamiento presenten neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm^3 durante más de 1 semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas u otras toxicidades Grado 3 o 4 no hematológicas. Se recomienda reducir la dosis de docetaxel en 10 mg/m^2 para el resto de ciclos. Se recomienda una segunda reducción en 15 mg/m^2 si las toxicidades persisten o son recurrentes. En este caso, los pacientes de Asia Oriental con una dosis de inicio de 60 mg/m^2 deben interrumpir el tratamiento con docetaxel (ver Posología).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos pivotales no han mostrado suficiente evidencia de que los pacientes de 65 años o mayores tengan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas comparando con los pacientes menores de 65 años. No se recomienda reducción de la dosis (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios específicos con Cyramza en pacientes con insuficiencia renal. Los datos clínicos sugieren que no se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.4 y 5.2). No se recomienda reducir la dosis.

Insuficiencia hepática
No se han llevado a cabo estudios específicos con Cyramza en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos clínicos indican que no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos sobre la administración de ramucirumab en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2). No se recomienda reducir la dosis.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cyramza en niños y adolescentes (< 18 años).
Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. Debido a que los datos son limitados, no se puede hacer ninguna recomendación posológica.

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

Forma de administración

Cyramza se administra por vía intravenosa. Tras dilución, Cyramza se administra en perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos. No se debe administrar en bolo intravenoso o inyección rápida. Para alcanzar la duración de perfusión requerida de 60 minutos aproximadamente, la velocidad de perfusión máxima no debe exceder los 25 mg/minuto; en caso contrario la duración de la perfusión debe ser incrementada. Durante la perfusión, los pacientes deben ser monitorizados ante la posible aparición de signos de reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4), así como se debe asegurar la disponibilidad de un equipo de reanimación adecuado.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Para pacientes con CPNM, ramucirumab está contraindicado donde haya cavitación del tumor o afectación tumoral de los grandes vasos sanguíneos (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Enfermedad tromboembólica arterial

En los ensayos clínicos se han notificado casos graves, ocasionalmente mortales, de Enfermedad Tromboembólica Arterial *(Arterial thromboembolic events,* ATEs) incluyendo infarto de miocardio, parada cardiaca, accidente cerebrovascular e isquemia cerebral. Ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente en aquellos pacientes que presenten ATE grave (ver sección 4.2).

Perforaciones gastrointestinales

Ramucirumab es un tratamiento antiangiogénico y puede aumentar el riesgo de perforaciones gastrointestinales. Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con ramucirumab. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente en pacientes que presenten perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.2).

Hemorragia grave

Ramucirumab es un tratamiento antiangiogénico y puede aumentar el riesgo de hemorragia grave. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente en aquellos pacientes que presenten hemorragia de Grado 3 o 4 (ver sección 4.2). En aquellos pacientes con enfermedades que predispongan al sangrado y en aquellos tratados con anticoagulantes u otros medicamentos que incrementan el riesgo hemorrágico se deben monitorizar los parámetros de hemograma y coagulación. Para pacientes con CHC con evidencia de hipertensión portal o antecedentes de sangrado de varices esofágicas, se debe realizar un cribado y tratar las várices esofágicas con el tratamiento adecuado antes de empezar el tratamiento con ramucirumab.

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

Hemorragia pulmonar en CPNM

Los pacientes con histología escamosa tienen un riesgo mayor de desarrollar hemorragia pulmonar grave, sin embargo, en el estudio REVEL en pacientes tratados con ramucirumab con histología escamosa, no se observó un exceso de hemorragia pulmonar Grado 5. En los ensayos clínicos se excluyeron aquellos pacientes con CPNM con hemorragia pulmonar reciente (> 2,5 ml o sangre roja brillante) así como pacientes con evidencia basal de cavitación tumoral, independientemente de la histología, o aquellos con evidencia de invasión tumoral o confinamiento de grandes vasos sanguíneos (ver sección 4.3). Los pacientes que recibieron cualquier tipo de tratamiento anticoagulante fueron excluidos del estudio REVEL en CPNM y los pacientes que estaban recibiendo tratamiento crónico con fármacos antiinflamatorios no esteroideos o agentes antiplaquetarios fueron excluidos de los ensayos clínicos REVEL y RELAY en CPNM. Se permitió el uso de Aspirina a dosis de hasta 325 mg/día (ver sección 5.1).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión en ensayos clínicos con ramucirumab. La mayoría de los casos ocurrieron durante o tras una primera o segunda perfusión de ramucirumab. Durante la perfusión, los pacientes deben ser monitorizados ante la posible aparición de signos o síntomas de hipersensibilidad. Estos incluyeron temblores, espasmos/dolor de espalda, dolor y/u opresión torácica, escalofríos, rubor, disnea, sibilancias, hipoxia y parestesias. En casos graves, estos incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular e hipotensión. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma inmediata y permanente en pacientes que presenten IRR de Grado 3 o 4 (ver sección 4.2).

Hipertensión

Se notificó un aumento en la incidencia de casos de hipertensión grave en pacientes que recibieron ramucirumab comparado con placebo. En la mayoría de los casos, la hipertensión se manejó utilizando un tratamiento antihipertensivo estándar. Los pacientes con hipertensión no controlada fueron excluidos de los ensayos: no se debe comenzar el tratamiento con ramucirumab en estos pacientes hasta que la hipertensión preexistente se controle. La tensión arterial se debe monitorizar en los pacientes tratados con ramucirumab. En caso de hipertensión grave, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente hasta que se controle con medicación. En caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con antihipertensivos, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente (ver sección 4.2).

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Raramente se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES por sus siglas en inglés), incluidos casos mortales, en pacientes que reciben ramucirumab. Los síntomas de PRES pueden incluir convulsiones, dolor de cabeza, náuseas/vómitos, ceguera o alteración de la conciencia, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de PRES se puede confirmar mediante imágenes cerebrales (por

ejemplo, imágenes de resonancia magnética). Interrumpa el tratamiento de ramucirumab en pacientes que experimentan PRES. No se conoce la seguridad de reiniciar ramucirumab en pacientes que desarrollan PRES y se recuperan.

Aneurisma y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de Cyramza, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Dificultad en la curación de heridas

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

Si durante el tratamiento un paciente desarrolla complicaciones en la curación de heridas, ramucirumab se debe interrumpir hasta que la herida esté completamente curada (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

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

En pacientes con CHC, se notificó encefalopatía hepática en una mayor proporción en los pacientes tratados con ramucirumab en comparación con los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos clínicos y síntomas de encefalopatía hepática. Ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente en caso de encefalopatía hepática o síndrome hepatorrenal (ver sección 4.2).

Insuficiencia cardiaca

En los datos agrupados de los ensayos clínicos con ramucirumab, se notificó insuficiencia cardiaca con una incidencia numéricamente más alta en pacientes que recibieron ramucirumab en combinación con diversos regímenes de quimioterapia, o erlotinib, en comparación con quimioterapia o erlotinib solo. Este aumento de la incidencia no se observó en los pacientes que recibieron ramucirumab en comparación con placebo en los ensayos clínicos como agente único. En el entorno poscomercialización, se ha observado insuficiencia cardiaca con ramucirumab, principalmente en combinación con paclitaxel. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardiaca durante el tratamiento, y se debe considerar la suspensión del tratamiento si se desarrollan signos y síntomas clínicos de insuficiencia cardiaca. Ver sección 4.8.

Fístulas

Los pacientes tratados con Cyramza pueden presentar un riesgo mayor de desarrollar fístulas. Se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab en pacientes que desarrollan una fístula (ver sección 4.2).

Proteinuria

En pacientes que recibieron ramucirumab se notificó un aumento en la incidencia de proteinuria comparado con los que recibieron placebo. Durante el tratamiento con ramucirumab, se debe controlar el desarrollo o empeoramiento de la proteinuria en el paciente. Si los niveles de proteína en orina son ≥ 2+ en una tira reactiva de orina, se debe recoger una muestra de orina de 24 horas. El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente en caso de niveles de proteína en orina ≥ 2 g/24 horas. Una vez que los niveles de proteínas en orina se hayan restablecido a valores < 2 g/24 horas, se debe reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si reaparecen niveles de proteína en orina ≥ 2 g/24 horas, se recomienda una segunda reducción de la dosis. Si el nivel de proteinuria es > 3 g/24 horas o existe síndrome nefrótico, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente (ver sección 4.2).

Estomatitis

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

Insuficiencia renal

Los datos de seguridad disponibles para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15 a 29 ml/min) tratados con ramucirumab son limitados (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada con CPNM

Se ha obsevado una tendencia a menor eficacia conforme aumenta la edad del paciente que recibe ramucirumab más docetaxel para el tratamiento de CPNM avanzado con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino (ver sección 5.1). Antes del comienzo de tratamiento en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar cuidadosamente las comorbilidades, el estado funcional (*performance status*, PS por sus siglas en inglés) y la potencial tolerabilidad a la quimioterapia (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Con el uso de ramucirumab en combinación con erlotinib para el tratamiento en primera líncea de CPNM con mutaciones activadoras de EGFR, los pacientes de 70 o más años en comparación con los pacientes menores de 70 años, experimentaron una mayor incidencia de efectos adversos de grado ≥ 3 y de todos los efectos adversos graves de cualquier grado.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) en cada vial de 10 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.
Este medicamento contiene aproximadamente 85 mg de sodio en cada vial de 50 ml. Esto equivale al 4 % de la ingesta máxima diaria de 2 mg de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Polisorbato

Este medicamento contiene aproximadamente 1 mg de polisorbato 80 en cada vial de 10 ml, y 5 mg de polisorbato 80 en cada vial de 50 ml.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

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

Embarazo

No existen datos del uso de ramucirumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). La angiogénesis es crítica durante el mantenimiento del embarazo y el desarrollo fetal, por lo que la inhibición de la angiogénesis tras la administración de ramucirumab puede provocar reacciones adversas sobre el embarazo, incluyendo al feto. Solo se debe utilizar Cyramza si el beneficio potencial a la madre justifica el riesgo potencial durante el embarazo. Si la paciente llega a quedarse embarazada durante el tratamiento con ramucirumab, se le debe informar del riesgo potencial de mantener el embarazo y del riesgo para el feto. No se recomienda Cyramza durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos.

Lactancia

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

Fertilidad

No existen datos del efecto de ramucirumab sobre la fertilidad humana. Según estudios en animales, se considera probable que la fertilidad en mujeres se pueda ver comprometida durante el tratamiento con ramucirumab (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cyramza sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Si el paciente sufre síntomas que afectan su capacidad de reacción o su habilidad para concentrarse, se recomienda que no conduzca o utilice máquinas hasta que los efectos disminuyan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

- Perforación gastrointestinal (ver sección 4.4)
- Hemorragia gastrointestinal grave (ver sección 4.4)
- Enfermedad tromboembólica arterial (ver sección 4.4)
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver sección 4.4)

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con ramucirumab en monoterapia son: edema periférico, hipertensión, diarrea, dolor abdominal, dolor de cabeza, proteinuria y trombocitopenia.

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

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con ramucirumab en combinación con erlotinib son: infecciones, diarrea, hipertensión, estomatitis, proteinuria, alopecia y epistaxis.

Tabla de reacciones adversas

Las tablas 6 y 7 a continuación describen las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) de los ensayos clínicos fase III controlados con placebo asociados con ramucirumab utilizados tanto en el tratamiento en monoterapia para cáncer gástrico y CHC, como en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia o erlotinib para el tratamiento del cáncer gástrico, mCRC y CPNM. Las RAM se incluyen a continuación según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.

La siguiente convención es la utilizada para clasificar la frecuencia en las tablas de RAM:

Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)
Muy raras (< 1/10 000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

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

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

[a] Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico en lugar de un evento único o un término preferente.
[b] Incluye: hipopotasemia y disminución de potasio en sangre.
[c] Basado en los estudios REACH-2 y REACH (ramucirumab en monoterapia en CHC). Incluye encefalopatía hepática y coma hepático.
[d] Incluye: aumento de la tensión arterial e hipertensión.
[e] Incluye: dolor abdominal, dolor en el abdomen inferior, dolor en el abdomen superior y dolor hepático.
[f] Incluye un caso de síndrome nefrótico.

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

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones[j,k]	Sepsis[a,b]	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia[a] Leucopenia[a,c] Trombocitopenia[a] Anemia[j]	Neutropenia febril[d]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoalbuminemia[a] Hiponatremia[a]	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza[j]		
Trastornos cardiacos			Insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	Hipertensión[a,e]	Eventos tromboembólicos arteriales[a]	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Hemorragia pulmonar[j,l]	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis Diarrea	Casos de hemorragia gastrointestinal[a,f] Perforaciones gastrointestinales[a] Sangrado gingival[j]	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia[j]	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar[g]	
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria[a,h]		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga[a,i] Inflamación de la mucosa[d] Edema periférico		

[a] Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico en lugar de un evento único o un término preferente.
[b] Basado en el estudio RAINBOW (ramucirumab más paclitaxel).
[c] Basado en el estudio RAINBOW (ramucirumab más paclitaxel). Incluye: leucopenia y recuento de leucocitos disminuido.
[d] Basado en el estudio REVEL (ramucirumab más docetaxel).
[e] Incluye: aumento de la tensión arterial, hipertensión y miocardiopatía hipertensiva.

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

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

[h] Incluye casos de síndrome nefrótico.

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

[j] Basado en el estudio RELAY (ramucirumab más erlotinib).

[k] El término "Infecciones" incluye todos los términos preferentes que forman parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones. Las infecciones más frecuentes (≥ 1 %) Grado ≥ 3 incluyen: neumonía, celulitis, paroniquia, infección cutánea, e infección del tracto urinario.

[l] Incluye: hemoptisis, hemorragia laríngea, hemotórax (hubo un evento mortal) y hemorragia pulmonar.

Las reacciones clínicamente relevantes (incluyendo las de Grado ≥ 3) asociadas a terapia antiangiogénica y observadas en pacientes tratados con ramucirumab durante los ensayos clínicos fueron: perforación gastrointestinal, reacciones relacionadas con la perfusión y proteinuria (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Cáncer colorrectal

Ramucirumab en combinación con FOLFIRI

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

Reacciones adversas de otras fuentes

Tabla 8: RAM asociadas con ramucirumab notificadas en ensayos clínicos y mediante informes poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)	Hemangioma			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Microangiopatía trombótica	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo			
Trastornos del sistema nervioso			Síndrome de encefalopatía posterior reversible	
Trastornos cardiacos				Insuficiencia cardiaca[a]
Trastornos vasculares				Aneurisma y disecciones arteriales
Trastornos	Disfonía			

respiratorios, torácicos y mediastínicos				

[a] En el entorno poscomercialización, se ha observado insuficiencia cardiaca con ramucirumab principalmente en combinación con paclitaxel. Ver sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

Población pediátrica

No se identificaron nuevos problemas de seguridad debido al limitado número de pacientes pediátricos tratados con ramucirumab en monoterapia en el estudio I4T-MC-JVDA (ver sección 5.1). Un paciente de este estudio tuvo un ensanchamiento progresivo de la placa de crecimiento femoral distal. Se desconoce el impacto de este acontecimiento en el crecimiento. No se notificaron nuevos problemas de seguridad en el limitado número de pacientes pediátricos tratados con ramucirumab en terapia combinada en los estudios J1S-MC-JV01 y J1S-MC-JV02 (ver sección 5.1).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores del VEGF/VEGFR (factor de crecimiento del endotelio vascular), código ATC: L01FG02.

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer gástrico

RAINBOW
RAINBOW es un ensayo clínico global, aleatorizado, doble ciego de Cyramza más paclitaxel frente a placebo más paclitaxel, llevado a cabo en 665 pacientes con cáncer localmente recurrente e irresecable o cáncer gástrico metastásico (incluyendo adenocarcinoma de GEJ) tras quimioterapia con platino y fluoropirimidina, con o sin antraciclinas. La variable primaria fue supervivencia global (*overall survival,* OS) y las variables secundarias incluyeron supervivencia libre de progresión (*progression-free survival,* PFS) y la tasa de respuesta global (*overall response rate,* ORR). Se requería que los pacientes hubiesen presentado

progresión de la enfermedad durante el tratamiento en primera línea o dentro de los 4 meses tras la última dosis del mismoy tuvieran ECOG PS 0-1. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en un ratio 1:1 para recibir Cyramza más paclitaxel (n = 330) o placebo más paclitaxel (n = 335). La aleatorización se estratificó por región geográfica, tiempo a la progresión desde el comienzo del tratamiento en primera línea (< 6 meses frente ≥ 6 meses) y cuantificación de la enfermedad. Tanto Cyramza 8 mg/kg como placebo, fueron administrados por perfusión intravenosa cada 2 semanas (los días 1 y 15) de un ciclo de 28 días. Paclitaxel 80 mg/ m^2 se administró por perfusión intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

La mayoría (75 %) de los pacientes aleatorizados en el estudio, recibieron previamente una terapia combinada de platino y fluoropirimidina sin antraciclina. El resto (25 %), recibieron previamente una terapia combinada de platino y fluoropirimidina con antraciclina. Dos tercios de los pacientes mostraron progresión de la enfermedad, cuando aún se encontraban en tratamiento de primera línea (66,8 %). Las características basales demográficas y de la enfermedad estaban globalmente balanceadas entre los grupos del estudio: la mediana de edad fue 61 años; 71 % de pacientes eran hombres; 61 % eran caucásicos, 35 % asiáticos; ECOG PS fue 0 para el 39 % de los pacientes, 1 para el 61 %; 81 % de los pacientes tenía enfermedad cuantificable y el 79 % presentaba cáncer gástrico, 21 % presentaba adenocarcinoma de GEJ. La mayoría de los pacientes (76 %) había presentado progresión de la enfermedad durante los 6 meses desde el comienzo del tratamiento en primera línea. Para los pacientes tratados con Cyramza más paclitaxel, la mediana de la duración del tratamiento fue de 19 semanas y para pacientes tratados con placebo más paclitaxel, la mediana de duración del tratamiento fue de 12 semanas. La mediana de la intensidad de dosis relativa de Cyramza fue 98,6 % y de placebo fue 99,6 %. La mediana de la intensidad de dosis relativa de paclitaxel fue 87,7 % en el grupo de Cyramza más paclitaxel y 93,2 % en el grupo de placebo más paclitaxel. Un porcentaje parecido de pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas: 12 % de los pacientes tratados con Cyramza más paclitaxel comparado con el 11 % de pacientes tratados con placebo más paclitaxel. En el 47,9 % de los pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel se administró un tratamiento anticanceroso sistémico tras la interrupción del tratamiento, frente al 46,0 % de los pacientes que recibieron placebo más paclitaxel.

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

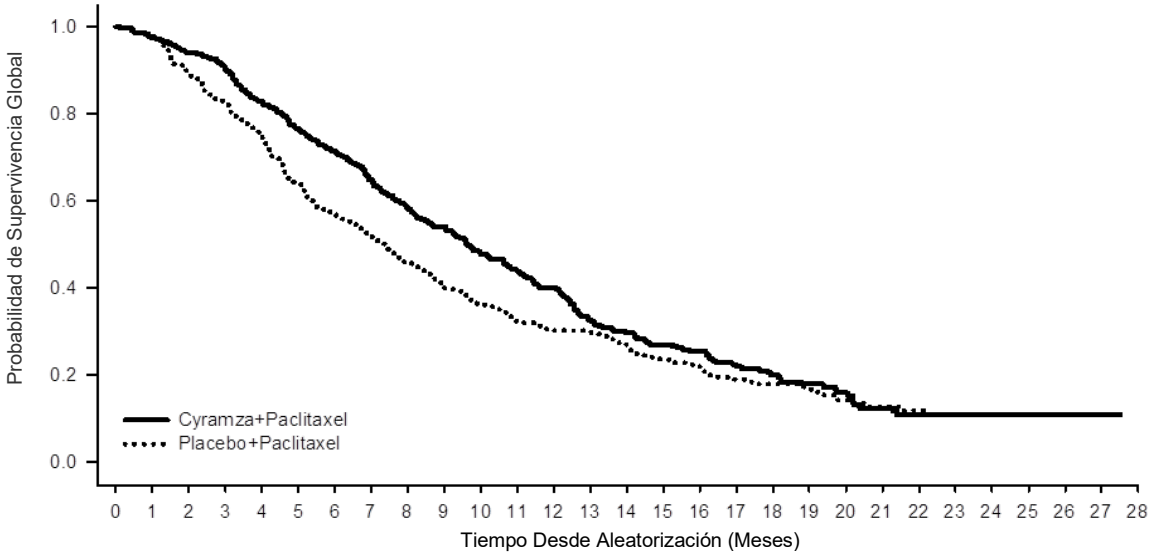
Tabla 9: Resumen de los datos de eficacia- población con Intención de Tratar (ITT)

	Cyramza más paclitaxel N = 330	**Placebo más paclitaxel N = 335**
Supervivencia global, meses		
Mediana (IC 95 %)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,807 (0,678; 0,962)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0,0169	
Supervivencia Libre de Progresión, meses		
Mediana (IC 95 %)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)

Hazard ratio (IC 95 %)	0,635 (0,536; 0,752)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (RC +RP)		
Valor de la tasa en porcentaje (IC 95 %)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Odd ratio	2,140 (1,449; 3,160)	
Valor de p estratificado (CMH)	0,0001	

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

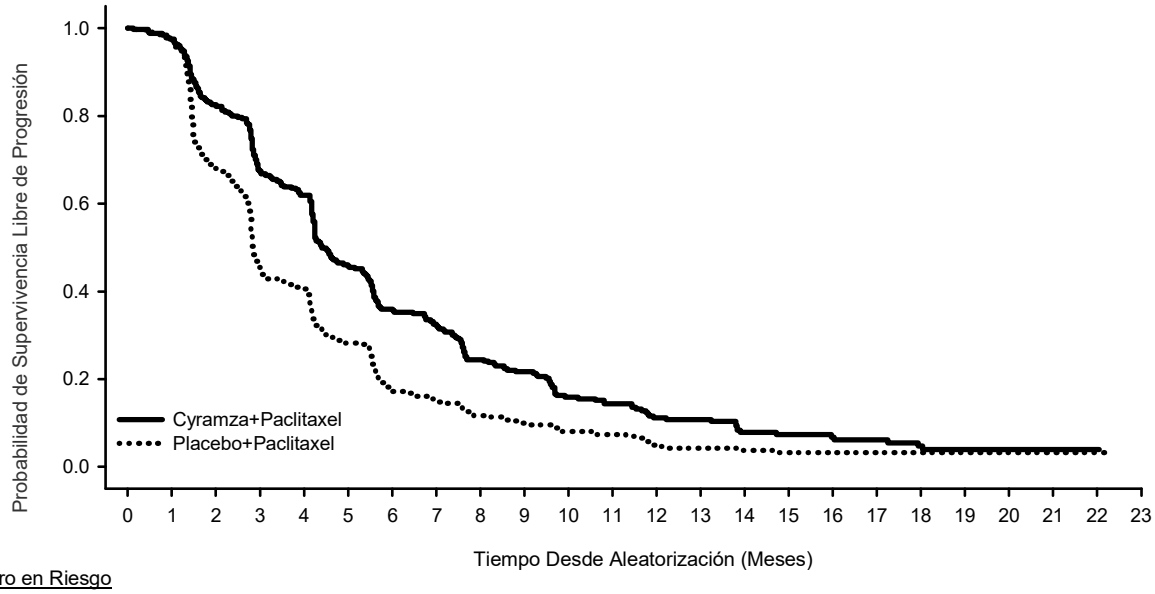
Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de Cyramza más paclitaxel frente a placebo más paclitaxel en RAINBOW



Número en Riesgo

Cyramza+Paclitaxel	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0
Placebo+Paclitaxel	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0

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



Número en Riesgo

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

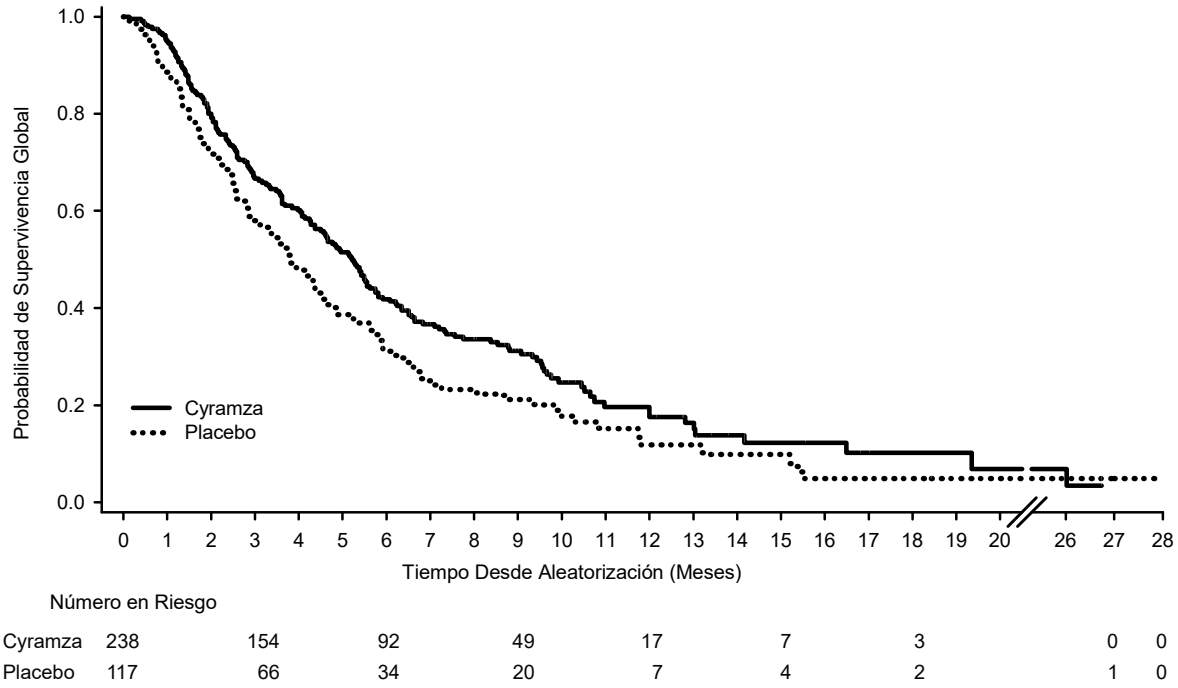
Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en un ratio 2:1 para recibir una perfusión intravenosa de Cyramza 8 mg/kg (n = 238) o placebo (n = 117) cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó por pérdida de peso durante los 3 meses anteriores (≥ 10 % frente a < 10 %), región geográfica y localización del tumor primario (gástrico frente GEJ). Las características basales demográficas y de la enfermedad estaban balanceadas. ECOG PS fue 1 para el 72 % de los pacientes. No se reclutaron en el estudio REGARD pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh B o C. El 11 % de los pacientes tratados con Cyramza y el 6 % de los pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas. La supervivencia global mejoró de forma estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron Cyramza en comparación con aquéllos que recibieron placebo (HR 0,776; IC 95 %: 0,603 a 0,998; p = 0,0473), correspondiendo a una reducción del riesgo de muerte del 22 % y a un aumento de la mediana de la supervivencia de 5,2 meses para Cyramza y 3,8 meses para placebo. La supervivencia libre de progresión mejoró de forma estadísticamente significativa en pacientes que recibieron Cyramza comparado con aquéllos que recibieron placebo (HR 0,483; IC: 95 %: 0,376 a 0,620; p < 0,0001), correspondiendo a una reducción del riesgo de progresión o muerte del 52 % y a un aumento en la mediana de PFS de 2,1 meses para Cyramza y de 1,3 meses para placebo. En la Tabla 10 se muestran los resultados de eficacia.

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

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

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza

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



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

Cáncer colorrectal

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

Un total de 1.072 pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir Cyramza (n = 536) a 8 mg/kg o placebo (n = 536), en combinación con FOLFIRI. Todos los medicamentos se administraron de forma intravenosa. El régimen con FOLFIRI fue: irinotecán 180 mg/m^2 administrado durante 90 minutos y ácido folínico 400 mg/m^2 administrado de forma simultánea durante 120 minutos, seguido de un bolo de 5-fluorouracilo (5-FU) 400 mg/m^2 durante 2 a 4 minutos, seguido de 5-FU 2.400 mg/m^2 administrados por perfusión continua durante 46 a 48 horas. Los ciclos de tratamiento en ambos grupos se repitieron cada 2 semanas. A los pacientes que interrumpieron uno o más componentes del tratamiento debido a una reacción adversa, se les permitió continuar el tratamiento con el resto de componente(s) hasta progresión de la enfermedad o

toxicidad inaceptable. La variable primaria fue OS y la variable secundaria incluyó PFS, tasa de respuesta objetiva (ORR) y calidad de vida (QoL) usando el criterio de la Organización Europea para la Investigación del Tratamiento del Cáncer (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer,* EORTC, por sus siglas en inglés) QLQ-C30. La aleatorización se estratificó según región geográfica, mutación KRAS (presencia de mutación o no) y tiempo hasta progresión de la enfermedad (*time to disease progression,* TTP) tras comienzo de la primera línea de tratamiento (< 6 meses frente a ≥ 6 meses).

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

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

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

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

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

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza

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

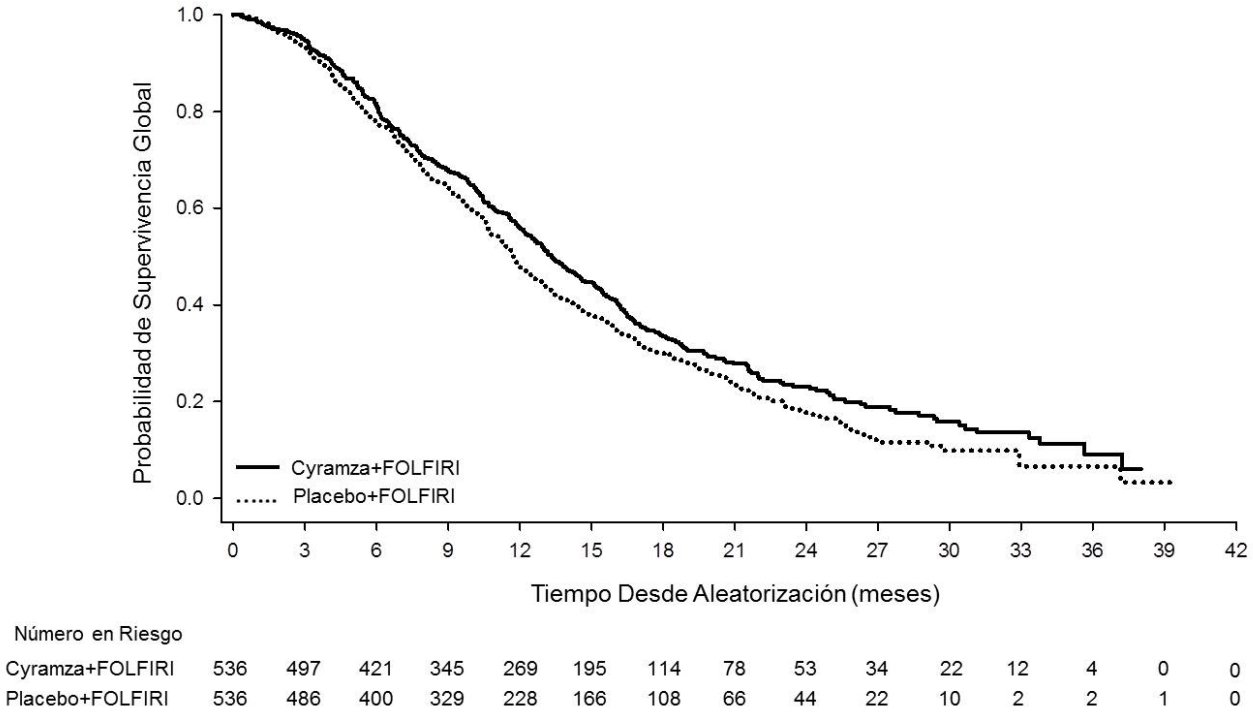
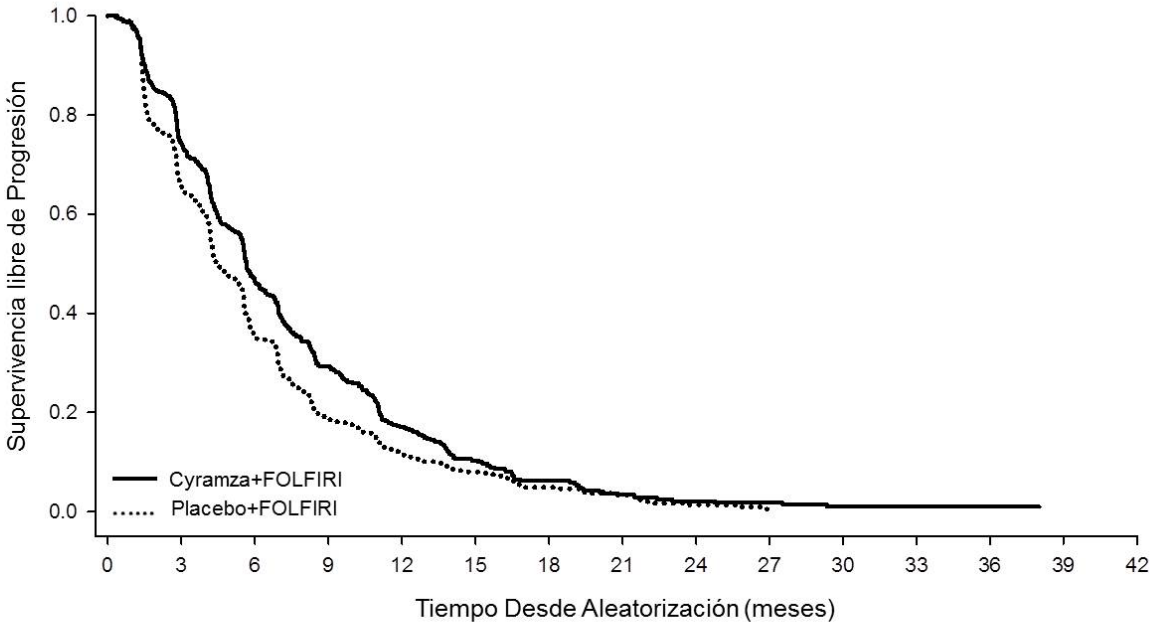


Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de Cyramza más FOLFIRI frente a placebo más FOLFIRI en RAISE



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

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

CPNM

RELAY
RELAY fue un ensayo global, aleatorizado, doble ciego, fase 3 de Cyramza y erlotinib frente a placebo y erlotinib que aleatorizó (1:1) 449 pacientes no tratados previamente con cáncer de pulmón no microcítico metastásico (CPNM) con mutaciones activadoras (deleción del exón 19 o exón 21(L858R) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) al inicio del estudio. Los pacientes elegibles tenían ECOG PS 0 o 1. Se excluyeron del estudio los pacientes con metástasis en el SNC o presencia al inicio del estudio de las mutaciones activadoras del EGFR T790M. Se excluyeron también del estudio los pacientes con alto riesgo de sangrado, riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo aquellos que habían experimentado cualquier evento tromboembólico arterial en los 6 meses previos al reclutamiento.

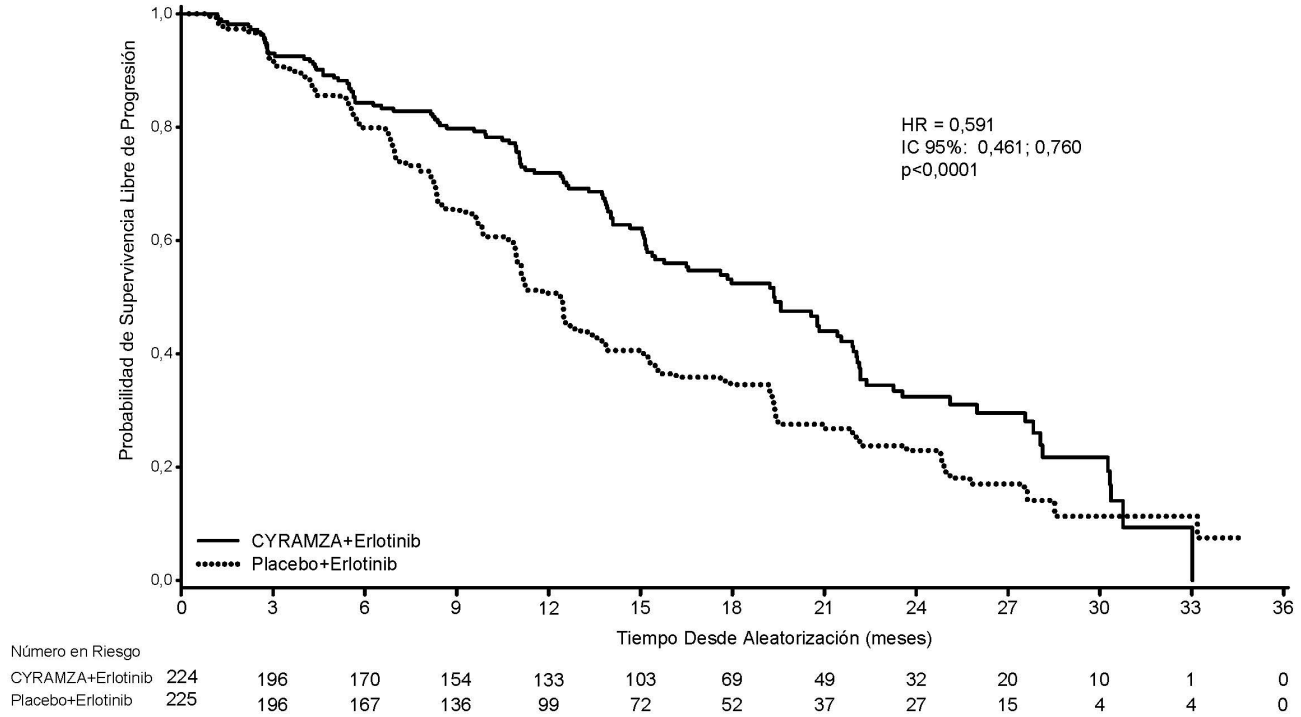
Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre los grupos. El 77 % de pacientes eran asiáticos y el 22 % caucásicos. Los pacientes tratados con Cyramza y erlotinib experimentaron una mejora estadística y clínicamente significativa en supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con los pacientes tratados con placebo y erlotinib (Tabla 12). Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos que incluían deleciones del exón 19 y sustitución del exón 21 (L858R), edad, raza (caucásica HR: 0,618, asiática HR: 0,638), fumadores y no fumadores. Los datos de supervivencia global eran inmaduros en el momento del análisis primario de SLP (17,6 % de madurez). Los resultados de eficacia del estudio RELAY se muestran en la Tabla 12 y Figura 6.

Tabla 12: Resumen de los datos de eficacia en RELAY – Población con intención de tratar (ITT)

	Cyramza y erlotinib N = 224	**Placebo y erlotinib N = 225**
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Número de eventos (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediana – meses (IC 95 %)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,591 (0,461; 0,760)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (Respuesta Completa + Respuesta Parcial)		
Ratio – porcentaje (IC 95 %)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
RC, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
RP, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Duración de la respuesta	**N = 171**	**N = 168**
Número de acontecimientos (%)	101 (59,1)	128 (76,2,1)
Mediana – meses (IC 95 %)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,619 (0,477; 0,805)	
Valor de p no estratificado (Log-rank)	0,0003	

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza, NA= no alcanzado, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial. El valor alfa se controló para las variables.

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de Cyramza y erlotinib frente a placebo y erlotinib en RELAY



Se realizó un análisis final de SG, para el cual el estudio no estaba diseñado, en 297 acontecimientos (madurez 66,1%). La SG estratificada fue HR 0,98 [IC 95 %: 0,78 a 1,24; p = 0,864] con una mediana de SG de 51,1 meses [IC del 95 %: 44,85 a 57,26] para Cyramza más erlotinib vs. 46,0 meses [IC 95 %: 43,56 a 53,03] para placebo más erlotinib.

REVEL
REVEL, es un ensayo aleatorizado, doble ciego de Cyramza más docetaxel frente a placebo más docetaxel, llevado a cabo en 1.253 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico escamoso o no escamoso con progresión de la enfermedad durante o tras tratamiento basado en platino. La variable primaria fue OS. Los pacientes fueron aleatorizados en un ratio 1:1 para recibir Cyramza más docetaxel (n = 628) o placebo más docetaxel (n = 625). La aleatorización fue estratificada por región geográfica, sexo, mantenimiento previo y ECOG PS. Cyramza a 10 mg/kg o placebo y docetaxel a 75 mg/m^2 fueron cada uno administrados por perfusión intravenosa el día 1 de un ciclo de 21 días. Los hospitales en Asia Oriental administraron una dosis reducida de docetaxel a 60 mg/m^2 cada 21 días. Se excluyeron pacientes con hemorragia pulmonar o gastrointestinal grave y reciente, sangrado posquirúrgico, evidencia de hemorragias del SNC, compromiso tumoral de las vías respiratorias principales o vasos sanguíneos, cavitación intratumoral y antecedentes de sangrados significativos o trastornos trombóticos incontrolados. También se excluyeron pacientes que habían recibido cualquier tipo de terapia anticoagulante y/o terapia crónica con fármacos antiinflamatorios no esteroideos u otros agentes antiplaquetarios o aquellos con metástasis del SNC/cerebral clínicamente inestable no tratada. Se permitió el uso de Aspirina a dosis de hasta 325 mg/día (ver sección 4.4). Se incluyeron un número limitado de no caucásicos, especialmente pacientes negros (2,6 %). Por lo tanto, existe experiencia limitada con la combinación de ramucirumab y docetaxel en esos pacientes con CPNM avanzado, así como en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular y obesidad.

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

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

Se observó una mejora invariable (ramucirumab más docetaxel vs. placebo más docetaxel) en subgrupos importantes para PFS y OS. Los resultados de los subgrupos para OS mostraron: histología no escamosa (HR 0,83;IC 95 %: 0,71 a 0,97; mediana de OS [mOS]: 11,1 vs. 9,7 meses) e histología escamosa (HR 0,88; IC 95 %: 0,69 a 1,13; mOS: 9,5 vs. 8,2 meses); pacientes con mantenimiento previo (HR 0,69; IC 95 %: 0,51 a 0,93; mOS: 14,4 vs. 10,4 meses); tiempo desde el comienzo de la terapia previa < 9 meses (HR 0,75; IC 95 %: 0,64 a 0,88; mOS: 9,3 vs. 7,0 meses); pacientes < 65 años (HR 0,74, IC 95 %: 0,62, 0,87; mOS: 11,3 vs. 8,9 meses). Se ha observado una tendencia a menor eficacia conforme aumenta la edad del paciente que recibe ramucirumab más docetaxel para el tratamiento de CPNM avanzado con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino (ver sección 5.1). No se observaron diferencias de eficacia entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de pacientes ≥ 65 años (OS HR 1,10, IC 95 %: 0,89, 1,36; mediana de OS [mOS]: 9,2 vs. 9,3 meses, ver sección 4.4), pacientes tratados previamente con taxanos (HR 0,81; IC 95 %:0,62 a 1,07; mOS 10,8 vs. 10,4 meses) y aquellos con tiempo desde comienzo de la terapia previa ≥ 9 meses (HR 0,95; IC 95 %: 0,75 a 1,2; mOS: 13,7 vs. 13,3 meses). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Resumen de los datos de eficacia- población ITT

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

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

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de Cyramza más docetaxel frente a placebo más docetaxel en REVEL

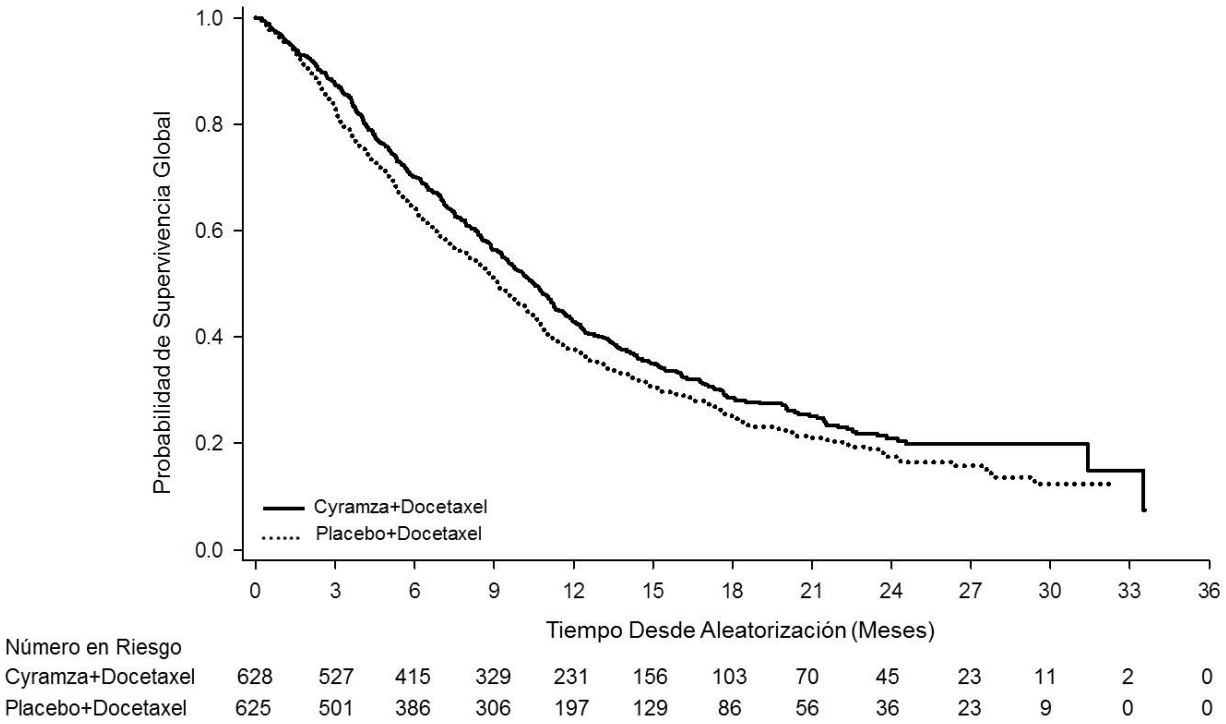
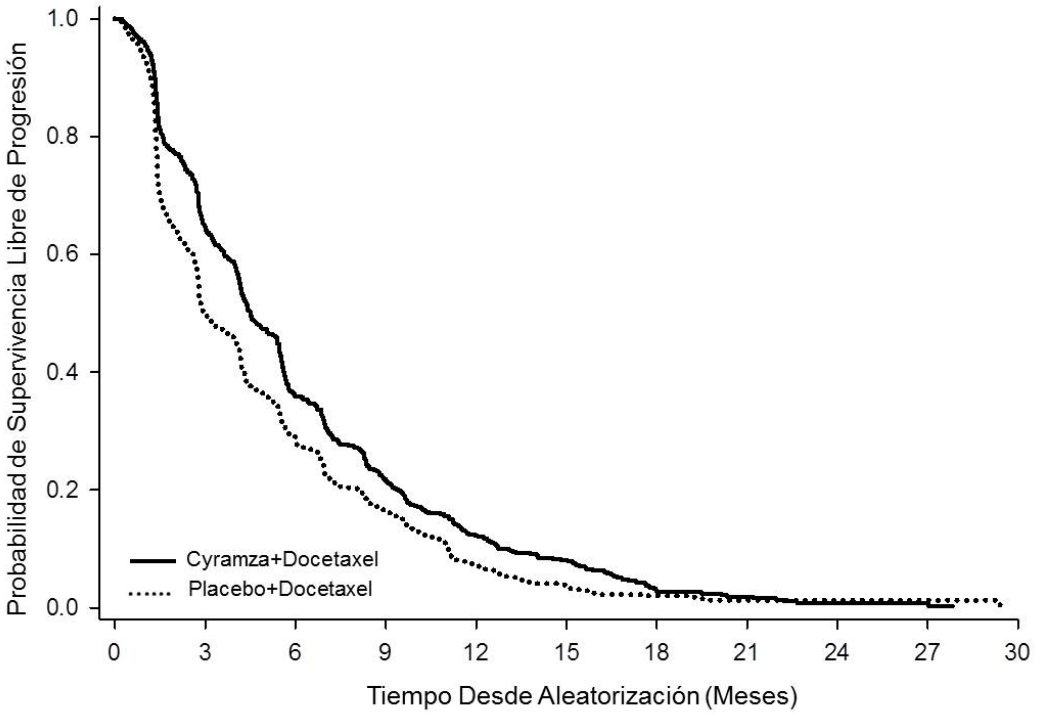


Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de Cyramza más docetaxel frente a placebo más docetaxel en REVEL



Número en Riesgo											
Cyramza+Docetaxel	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Placebo+Docetaxel	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0

Carcinoma hepatocelular

REACH-2

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

En el estudio REACH-2, las características demográficas de los pacientes y las características de la enfermedad de inicio estaban bien equilibradas en ambos grupos, a excepción de la AFP, que fue inferior en el grupo de placebo. Los pacientes tratados con Cyramza experimentaron un incremento estadísticamente significativo en la SG, en comparación con placebo (Tabla 14). El principal resultado de eficacia en el estudio REACH-2 fue apoyado por un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con Cyramza en comparación con pacientes tratados con placebo. El efecto relativo del tratamiento (evaluado por HR) de Cyramza en comparación con placebo fue generalmente

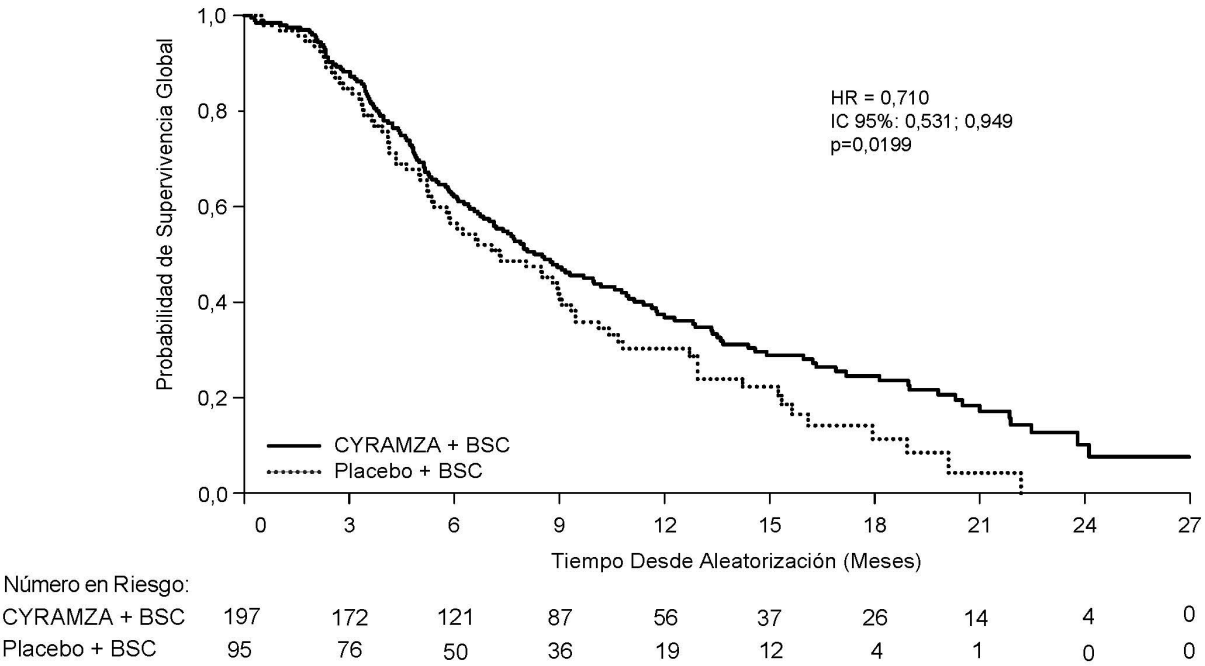
consistente en todos los subgrupos, incluidos la edad, la raza, la etiología de la enfermedad y el motivo de la interrupción del tratamiento con sorafenib (progresión de la enfermedad frente a intolerancia). En el estudio REACH-2 se observó una asociación relevante entre la exposición y la eficacia para ramucirumab (ver sección 5.2). Los resultados de eficacia del estudio REACH-2 se muestran en la Tabla 14 y la Figura 9.

Tabla 14: Resumen de datos de eficacia en REACH-2 – Población con intención de tratar (ITT)

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

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

Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global de Cyramza frente a placebo en REACH-2



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

Inmunogenicidad

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Cyramza en todos los grupos de la población pediátrica en adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma de colon y recto, en carcinoma de pulmón, y cáncer de hígado (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La seguridad y farmacocinética (PK) de ramucirumab, como agente único, se evaluó en el estudio I4T-MC-JVDA, multicéntrico, abierto, de fase 1 en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de 1 a 21 años para determinar la dosis recomendada para la fase 2 (*recommended phase 2 dose*, RP2D, por sus siglas en inglés). El estudio constaba de 2 partes. En la Parte A, se administró ramucirumab a una dosis de 8 mg/kg o 12 mg/kg por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas a 23 pacientes con tumores recurrentes o refractarios no relacionados con el SNC. No se alcanzó la dosis máxima tolerada. Se determinó que la RP2D era de 12 mg/kg cuando se administraba cada 2 semanas. En la Parte B, se administró ramucirumab a la RP2D a 6 pacientes con tumores del SNC en recaída o refractarios, para evaluar la tolerabilidad en esta población. No se observaron respuestas tumorales ni en la Parte A ni en la B.

La eficacia y seguridad de ramucirumab en combinación con ciclofosfamida y vinorelbina frente a ciclofosfamida y vinorelbina solas se evaluó en J1S-MCJV01 (JV01), un ensayo aleatorizado, multicéntrico, mundial, de fase 2 en 30 pacientes pediátricos y adultos jóvenes de 36 meses a 29 años de edad, con tumor desmoplásico de células pequeñas redondas (TDCPR) en racaída, recurrente o refractario. La aleatorización (2:1) se estratificó según la estadificación en el momento de la recaída (enfermedad metastásica versus localmente avanzada). JV01 no cumplía con el criterio de éxito preespecificado para el estudio, que requería una probabilidad de superioridad posterior del 99% (HR<1) para declarar el éxito de la intervención. En el análisis final, según el análisis de frecuencias, la mediana de PFS fue de 6,75 meses en el grupo experimental y de 1,71 meses en el grupo control (HR 0,465 [IC 80 %: 0,261, 0,827]). Hubo una respuesta parcial y una respuesta completa en el grupo experimental. Se observó una respuesta parcial y ninguna respuesta completa en el grupo control. Debido al limitado tamaño de este estudio, no se puede concluir que los beneficios del uso superen los riesgos.

La eficacia y seguridad de ramucirumab en combinación con gemcitabina y docetaxel comparadas con gemcitabina y docetaxel solos se evaluaron en J1S-MC-JV02 (JV02), un ensayo aleatorizado, multicéntrico y mundial de fase 2 en 23 pacientes pediátricos y adultos jóvenes de 36 meses a 29 años de edad con sarcoma sinovial (SS) en recaída, recurrente o progresivo. La aleatorización (2:1) se estratificó según la estadificación en el momento de la recaída (enfermedad metastásica versus localmente avanzada). El ensayo se finalizó sin una evaluación formal de la variable primaria de PFS, ya que en el análisis de futilidad provisional, JV02 no cumplía con la confianza preespecificada del 60 % en la superioridad del tratamiento (HR de PFS inferior a 1 para el SS). Hubo una respuesta parcial y ninguna respuesta completa en el grupo experimental. No se observaron respuestas, completas o parciales, en el grupo control.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la pauta posológica de 8 mg/kg cada 2 semanas, la media geométrica de la concentración mínima de ramucirumab (C_{min}) en suero en pacientes con cáncer gástrico avanzado antes de la administración de la cuarta y séptima dosis de ramucirumab como agente único fue 49,5 µg/ml (rango de 6,3-228 µg/ml) y 74,4 µg/ml (rango 13,8-234 µg/ml), respectivamente. La media geométrica de la C_{min} en suero de pacientes con CHC de ramucirumab tras la administración de la segunda, cuarta y séptima dosis de ramucirumab

fueron 23,5 µg/ml (rango de 2,9-76,5 µg/ml), 44,1 µg/ml (rango de 4,2-137 µg/ml) y 60,2 µg/ml (rango de 18,3-123 µg/ml), respectivamente.

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

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

Tras la pauta posológica de 10 mg/kg cada 2 semanas de ramucirumab, las medias geométricas de la C_{min} de ramucirumab en el suero de pacientes con CPNM fueron 68,5 µg/ml (rango de 20,3-142 µg/ml) y 85,7 µg/ml (rango de 36,0-197 µg/ml) antes de la administración de la cuarta y séptima dosis, respectivamente de ramucirumab administrado en combinación con erlotinib.

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Dependencia de tiempo y dosis

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de ramucirumab. Según modelos PopPK, la exposición a ramucirumab fue parecida en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatina (*creatinine clearance,* CrCl) ≥ 60 a

< 90 ml/min), moderada (CrCl ≥ 30 a < 60 ml/min) o grave (CrCl 15 a 29 ml/min) comparado con pacientes con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

La concentración pico media fue de 165 µg/ml después de 8 mg/kg (estudio JVDA), 231 µg/ml después de 9 mg/kg (estudio JV02), 238 µg/ml (CV% = 35) después de 12 mg/kg (estudio JV01) y 285 µg/ml (CV% = 26) después de 12 mg/kg (estudio JVDA), respectivamente. La C_{valle} fue de 41,6 (CV% = 57) y 48,3 µg/ml (CV% = 41) el día 15 del Ciclo 1 (n = 19) en el estudio JV01 y el estudio JVDA, respectivamente. La exposición a ramucirumab en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (niños > 12 meses y < 21 años) con tumores sólidos refractarios, incluyendo tumores del SNC, después de una dosis única o dosis múltiples de 8 mg/kg o 12 mg/kg, fue similar a la exposición obtenida en pacientes adultos. Además, la exposición a ramucirumab después de una dosis de 12 mg/kg fue similar en todo el rango de edad entre > 12 meses a <21 años.

Otras poblaciones especiales

Según modelos PopPK, se encontró que las siguientes covariables no presentaron impacto sobre el comportamiento farmacocinético de ramucirumab: edad, sexo , raza, y niveles de albúmina.
Estos y otros factores investigados tuvieron < 20 % de efecto en el comportamiento farmacocinético de ramucirumab. El peso corporal se considera una covariable significativa de la farmacocinética de ramucirumab apoyando la dosificación basada en el peso corporal.

Relación exposición-respuesta

Eficacia

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

En el estudio REACH-2 para CHC, se observó una asociación relevante entre la exposición y la eficacia para ramucirumab, que mostró que solo los pacientes con una exposición superior a la mediana experimentaron un incremento en la SG, en comparación con placebo, y esta relación entre la exposición y la eficacia permanece constante después de tratar de ajustar la eficacia por otros factores pronósticos. Se observó un efecto del tratamiento sobre la PFS para todos los niveles de exposición al administrarse una dosis de 8 mg/kg de ramucirumab cada 2 semanas. No se observó esta relación en el estudio RELAY para CPNM con 10 mg/kg de ramucirumab y erlotinib administrado cada 2 semanas.

Seguridad

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

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

En el estudio RELAY, no se identificó una relación entre el perfil de seguridad y la exposición al fármaco para las variables seleccionadas de seguridad, incluyendo hipertensión Grado ≥ 3, diarrea, proteinuria y dermatitis acneiforme.

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Monohidrocloruro de histidina
Cloruro de sodio
Glicina (E 640)
Polisorbato 80 (E 433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Cyramza no debe administrarse o mezclarse con soluciones de dextrosa.
Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Tras dilución

La solución para perfusión de Cyramza no contiene conservantes antimicrobianos, cuando se prepara según las indicaciones.

Se ha demostrado la estabilidad química y física rutinaria de Cyramza una vez diluido con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) entre 2 ºC y 8 ºC durante 24 horas o durante 4 horas a 25 ºC. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, el tiempo y las condiciones de almacenamiento previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 ºC y 8 ºC, a no ser que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 ºC – 8 ºC).
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento tras la dilución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 ml de solución en un vial (vidrio Tipo I) con tapa de goma de clorobutilo, un sello de aluminio y un tapón de polipropileno.
50 ml de solución en un vial (vidrio Tipo I) con tapa de goma de clorobutilo, un sello de aluminio y un tapón de polipropileno.

Envase de 1 vial de 10 ml.
Envase de 2 viales de 10 ml.
Envase de 1 vial de 50 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No agitar el vial.

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

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

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

En caso de uso de un envase precargado para perfusión intravenosa

Según el volumen de ramucirumab calculado, retirar el volumen correspondiente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) del envase precargado de 250 ml para perfusión intravenosa.
El paso del volumen de ramucirumab calculado al envase para perfusión intravenosa se debe realizar asépticamente. El volumen total final del envase debe ser 250 ml. El envase se debe invertir cuidadosamente para garantizar una mezcla adecuada. No congelar ni agitar la solución para perfusión. No diluir con otras soluciones o coperfundir con otros medicamentos o electrolitos.

En caso de uso de un envase vacío para perfusión intravenosa

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

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

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 diciembre 2014
Fecha de la última renovación: 26 septiembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/enero/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

Presentaciones y condiciones de prescripción y financiación
Cyramza 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 10 ml. (C.N: 705110.7):
P.V.L. Notificado: 597,00 €; P.V.P. Notificado: 652,91 €; P.V.P. IVA Notificado: 679,03 €.

Cyramza 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 50 ml. (C.N: 705113.8):
P.V.L. Notificado: 2.985,00 €; P.V.P. Notificado: 3.040,91 €; P.V.P. IVA Notificado: 3.162,55 €.

Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.

Para más información consultar BIFIMED: *Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos*).