

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CYRAMZA 100 mg/10 ml infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### **Etkin madde:**

İnfüzyon için konsantre çözeltinin bir mL'si 10 mg ramusirumab içerir.

Her 10 mL flakon 100 mg ramusirumab içerir.

Ramusirumab rekombinant DNA teknolojisiyle murin (NS0) hücrelerinde üretilen bir insan IgG1 monoklonal antikordur.

#### **Yardımcı maddeler:**

Her 10 mL flakon yaklaşık 17 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin tamamı için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi (steril konsantre).

Konsantre berrak ila hafif opak ve renksiz ila hafif sarı renkte pH'ı 6 olan çözeltilidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### **4.1. Terapötik endikasyonlar**

CYRAMZA paklitaksel ile kombinasyon halinde, önceki platin ve floropirimidin kemoterapisi sonrasında hastalık progresyonu bulunan ileri evre mide kanseri veya gastroözofagial bileşke adenokarsinomu olan ECOG performans skoru 0-1 olan hastaların tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi**

Ramusirumab tedavisi onkoloji alanında deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Mide kanseri ve gastroözofagial bileşke (GEJ) adenokarsinomu

Paklitaksel ile kombinasyon halinde CYRAMZA

Ramusirumabın önerilen dozu 28 günlük siklusun 1. ve 15. günlerinde, paklitaksel infüzyonu öncesinde 8 mg/kg'dır. Paklitakselin önerilen dozu 28 günlük siklusun 1., 8. ve 15. günlerinde yaklaşık 60 dakika boyunca intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 80 mg/m<sup>2</sup>'dir. Her bir paklitaksel infüzyonu öncesinde, hastaların karaciğer fonksiyonunun

değerlendirilmesi için tam kan sayımı ve kan kimyası testlerinin yapılması gerekir. Her bir paklitaksel infüzyonu öncesinde yerine getirilmesi gereken kriterler Tablo 1’de sunulmaktadır.

**Tablo 1: Her bir paklitaksel infüzyonu öncesinde yerine getirilmesi gereken kriterler**

|   | <b>Kriterler</b>   |
|---|--|
| Nötrofiller   | <b>Gün 1:</b> $\geq 1.5 \times 10^9/L$<br><b>Gün 8 ve 15:</b> $\geq 1.0 \times 10^9/L$   |
| Trombositler  | <b>Gün 1:</b> $\geq 100 \times 10^9/L$<br><b>Gün 8 ve 15:</b> $\geq 75 \times 10^9/L$  |
| Bilirubin   | $\leq 1.5 \times$ normal üst sınır (ULN)   |
| Aspartat aminotransferaz (AST) / Alanin aminotransferaz (ALT) | <b>Karaciğer metastazı yoksa:</b> $ALT/AST \leq 3 \times ULN$<br><b>Karaciğer metastazı varsa:</b> $ALT/AST \leq 5 \times ULN$ |

#### Tedavi süresi

Tedavinin hastalık progresyonuna kadar veya kabul edilemeyen toksisite görülene kadar sürdürülmesi tavsiye edilir.

#### Premedikasyon

Ramusirumab infüzyonu öncesinde bir histamin H1 antagonisti (örneğin difenhidramin) ile premedikasyon tavsiye edilir. Hasta Grade 1 veya 2 infüzyon kaynaklı reaksiyon yaşarsa, takip eden tüm infüzyonlar için premedikasyon verilmelidir. Hasta ikinci bir Grade 1 veya 2 infüzyon kaynaklı reaksiyon (IRR) yaşarsa, deksametazon (veya eşdeğeri) uygulanır; sonrasında takip eden infüzyonlar için, aşağıda belirtilen veya eşdeğeri tıbbi ürünlerle premedikasyon uygulanır: bir intravenöz histamin H1 antagonisti (örneğin difenhidramin hidroklorür), parasetamol ve deksametazon.

Premedikasyon gereklilikleri ve ilave bilgiler için paklitakselin kullanma talimatına bakınız.

#### Ramusirumabın pozoloji ayarlamaları

##### İnfüzyon kaynaklı reaksiyonlar

Hasta Grade 1 veya 2 IRR yaşarsa, ramusirumabın infüzyon hızı, infüzyon süresi ve takip eden tüm infüzyonlar için %50 azaltılmalıdır. Grade 3 veya 4 IRR yaşanması halinde ramusirumab hemen ve kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

##### Hipertansiyon

Hastaların kan basıncı her bir ramusirumab uygulaması öncesinde ölçülmeli ve hastalar klinik olarak endike olduğu şekliyle tedavi edilmelidir. Şiddetli hipertansiyon durumunda, tıbbi tedavi ile kontrol altına alınana kadar ramusirumab tedavisi geçici olarak kesilmelidir. Antihipertansif tedavi ile güvenli şekilde kontrol edilemeyen tıbben anlamlı hipertansiyon olması durumunda, ramusirumab tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

##### Proteinüri

Hastalar ramusirumab tedavisi sırasında proteinürinin gelişimi veya kötüleşmesi yönünden izlenmelidir. İdrarda dipstick protein testinde  $\geq 2+$  bulunması halinde 24 saatlik idrar toplama yapılmalıdır. İdrar protein seviyesinin  $\geq 2g/24$  saat olması halinde, ramusirumab tedavisinin geçici olarak kesilmesi gerekir. İdrar protein seviyesi bir kez  $< 2 g/24$  saat seviyesine döndüğünde, tedavi azaltılan bir doz seviyesinde (bkz. Tablo 2) sürdürülmelidir.  $\geq 2g/24$  saat idrar protein seviyesi yeniden ortaya çıkarsa, ikinci bir doz azaltması yapılması tavsiye edilir (bkz. Tablo 2).

| <b>Tablo 2: Proteinüri için CYRAMZA Doz Azaltımı</b> |                            |                               |
|--|----------------------------|-------------------------------|
| <b>Başlangıç CYRAMZA Dozu</b>                        | <b>İlk Azaltılmış Doz:</b> | <b>İkinci Azaltılmış Doz:</b> |
| 8 mg/kg  | 6 mg/kg                    | 5 mg/kg                       |
| 10 mg/kg   | 8 mg/kg                    | 6 mg/kg                       |

İdrar protein seviyesinin >3 g/24 saat olması halinde veya nefrotik sendrom durumunda, ramusirumab tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi gerekir.

Elektif cerrahi veya yara iyileşmesinde bozulma

Ramusirumab tedavisi elektif cerrahisinden önce en az 4 hafta süreyle geçici olarak kesilmelidir. Ramusirumab tedavisi yara iyileşmesi komplikasyonları olması halinde yara tamamen iyileşene kadar geçici olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Ramusirumab tedavisi aşağıdaki durumlarda kalıcı olarak kesilmelidir:

Şiddetli arteriyel tromboembolik olaylar (bkz. bölüm 4.4).

Gastrointestinal perforasyonlar (bkz. bölüm 4.4).

Şiddetli kanama: NCI CTCAE Grade 3 veya 4 kanama (bkz. bölüm 4.4).

Spontan fistül gelişimi (bkz. bölüm 4.4).

Paklitaksel doz ayarlamaları

Hastanın yaşadığı toksisite derecesine dayanarak paklitaksel doz azaltmaları uygulanabilir. NCI CTCAE Grade 4 hematolojik toksisitesi veya Grade 3 paklitaksel kaynaklı hematolojik olmayan toksisitede, paklitaksel dozunun takip eden tüm sikluslarda 10 mg/m<sup>2</sup> oranında düşürülmesi tavsiye edilir. Bu toksisitelerin devamlılık göstermesi veya yeniden ortaya çıkması halinde 10 mg/m<sup>2</sup> oranında ikinci bir azaltma yapılması önerilir.

### **Uygulama şekli:**

Seyreltme sonrasında, CYRAMZA yaklaşık 60 dakika süreyle intravenöz infüzyon olarak uygulanmaktadır. İntravenöz bolus veya puşe olarak uygulanmamalıdır. Yaklaşık 60 dakikalık gereken infüzyon süresine ulaşmak için, 25mg/dakika maksimum infüzyon hızı aşılmamalıdır, bunun yerine infüzyon süresi artırılmalıdır. Hasta infüzyon sırasında infüzyon reaksiyonlarına ilişkin işaretler açısından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4) ve uygun resüsitasyon ekipmanının mevcut olduğundan emin olunmalıdır.

Söz konusu tıbbi ürünün uygulama öncesinde seyreltilmesi hakkındaki talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

### **Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda CYRAMZA ile yapılan hiçbir klinik araştırma bulunmamaktadır. Klinik veriler hafif, orta veya şiddetli derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda hiçbir doz ayarlamasına gerek olmadığını öne sürmektedir. (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2). Doz azaltması önerilmez.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda CYRAMZA ile yapılan hiçbir klinik araştırma bulunmamaktadır. Klinik veriler hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda hiçbir doz ayarlamasına gerek olmadığını öne sürmektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ramusirumab uygulamasına ilişkin hiçbir veri bulunmamaktadır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2). Doz azaltması önerilmez.

**Pediyatrik popülasyon:**

CYRAMZA'nın çocuklarda ve adolesanlardaki (<18 yaş) güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Ramusirumabın ileri evre mide kanseri veya gastroözofagial adenokarsinomu endikasyonlarıyla ilişkili pediyatrik popülasyonda kullanımı bulunmamaktadır.

**Geriatrik popülasyon:**

Pivot çalışmalarda, 65 yaş ve üzeri hastaların 65 yaş altındaki hastalara kıyasla advers olaylara yönelik artmış risk taşıdığına dair sınırlı bilgi bulunmaktadır. Doz azaltması önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Ramusirumab veya bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Arteriyel tromboembolik olaylar

Klinik çalışmalarda miyokard enfarktüsü, kardiyak arrest, serebrovasküler olay ve serebral iskemi dahil ciddi, bazen de fatal olabilen arteriyel tromboembolik olaylar (ATO'lar) bildirilmiştir. Ramusirumab şiddetli ATO yaşayan hastalarda kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2.).

Gastrointestinal perforasyonlar

Ramusirumab antianjiyojenik bir tedavi olup, gastrointestinal perforasyon riskini artırabilir. Gastrointestinal perforasyon vakaları ramusirumab ile tedavi gören hastalarda rapor edilmiştir. Ramusirumab gastrointestinal perforasyon yaşayan hastalarda kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Şiddetli kanama

Ramusirumab antianjiyojenik bir tedavi olup, şiddetli kanama riskini artırabilir. Ramusirumab Grade 3 veya 4 kanama yaşayan hastalarda kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2). Kanamaya zemin hazırlayan durumu bulunan hastalarda ve antikoagülanlarla veya kanama riskini artıran diğer eşzamanlı tıbbi ürünler ile tedavi edilen hastalarda kan sayımları ve koagülasyon parametreleri izlenmelidir.

Paklitaksel ile kombinasyon halinde ramusirumab ile tedavi edilen mide kanseri hastalarında fatal olaylar da dahil olmak üzere şiddetli gastrointestinal kanama rapor edilmiştir.

İnfüzyon kaynaklı reaksiyonlar

Ramusirumab ile yapılan klinik çalışmalarda infüzyon kaynaklı reaksiyonlar rapor edilmiştir. Olayların büyük çoğunluğu ilk veya ikinci ramusirumab infüzyonu sırasında veya bu infüzyonları takiben ortaya çıkmıştır. Hastalar infüzyon sırasında aşırı duyarlılık belirtileri açısından izlenmelidir. Bulgular arasında ürperme/titreme, sırt ağrısı/spazm, göğüs ağrısı ve/veya daralması, üşüme, cilt kızarması, dispne, hırıltılı solunum, hipoksi ve parestezi yer almıştır. Şiddetli vakalarda bulgular bronkospazmı, supraventriküler taşikardiyi ve hipotansiyonu içermiştir. Ramusirumab, Grade 3 veya 4 infüzyon kaynaklı reaksiyon yaşayan hastalarda derhal ve kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Hipertansiyon

Ramusirumab alan hastalarda plaseboya kıyasla şiddetli hipertansiyon insidansında artış rapor edilmiştir. Vakaların çoğunda, hipertansiyon standart antihipertansif tedavisi kullanılarak yönetilmiştir. Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar çalışmalarda

kapsam dışı bırakılmıştır: önceden var olan hipertansiyonu kontrol edilene kadar, bu tip hastalarda ramusirumab tedavisi başlatılmamalıdır. Ramusirumab ile tedavi edilen hastaların kan basıncı izlenmelidir. Şiddetli hipertansiyon durumunda tıbbi tedavi ile kontrol sağlanana kadar ramusirumab geçici olarak kesilmelidir. Tıbben anlamlı hipertansiyonun antihipertansif tedavi ile kontrol edilememesi halinde ramusirumab kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

#### Yara iyileşmesinde bozulma

Ciddi veya iyileşmeyen yaraları olan hastalarda ramusirumab etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvanlarda yürütülen bir çalışmada, ramusirumab yara iyileşmesini azaltmamıştır. Ancak, ramusirumabın antianjiyojenik bir tedavi olması ve yara iyileşmesini olumsuz etkileme potansiyelinin bulunması nedeniyle, planlanmış cerrahi operasyon öncesinde en az 4 hafta süreyle ramusirumab tedavisi verilmemelidir. Cerrahi müdahalenin ardından ramusirumaba yeniden başlama kararı yeterli yara iyileşmesine ilişkin klinik değerlendirmeye dayalı olmalıdır.

Bir hastanın tedavi sırasında yara iyileşmesi komplikasyonları geliştirmesi halinde, ramusirumab tedavisinin yara tamamen iyileşene kadar kesilmesi gerekir (bkz. bölüm 4.2).

#### Karaciğer yetmezliği

Ramusirumab ciddi karaciğer sirozu (Child-Pugh B veya C), hepatik ensefalopatinin eşlik ettiği sirozu, sirozdan kaynaklanan klinik olarak anlamlı asit veya hepatorenal sendromu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalarda, ramusirumab yalnızca tedavinin potansiyel yararlarının progresif karaciğer yetmezliğine yönelik potansiyel riske karşı ağır bastığı yönünde değerlendirme yapılması halinde kullanılmalıdır.

#### Fistül

CYRAMZA ile tedavi edildiklerinde hastalarda fistül geliştirme riski artmış olabilir. Ramusirumab tedavisi fistül geliştiren hastalarda kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

#### Proteinüri

Ramusirumab alan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında proteinüri insidansında artış rapor edilmiştir. Hastalar ramusirumab tedavisi sırasında proteinüri gelişimi veya kötüleşmesi bakımından izlenmelidir. İdrarda dipstick protein testinde  $\geq 2+$  bulunması halinde, 24 saatlik idrar toplama yapılmalıdır. İdrar protein seviyesinin  $\geq 2$  g/24 saat olması halinde, ramusirumab tedavisi geçici olarak kesilmelidir. İdrar protein seviyesi  $< 2$  g/24 saat'e döndüğünde, tedavi azaltılan bir doz seviyesinde sürdürülmelidir. İdrar protein seviyesi yeniden  $\geq 2$  g/24 saat'e çıkarsa, ikinci bir doz azaltması yapılması tavsiye edilir. İdrar protein seviyesinin  $> 3$  g/24 saat olması halinde veya nefrotik sendrom durumunda, ramusirumab tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi gerekir (bkz. bölüm 4.2).

#### Stomatit

Kemoterapi ile kombine halde ramusirumab alan hastalar plasebo artı kemoterapi ile tedavi gören hastalarla karşılaştırıldığında stomatit insidansında artış rapor edilmiştir. Stomatit gelişmesi durumunda derhal semptomatik tedaviye başlanmalıdır.

#### Böbrek yetmezliği

Ramusirumab ile tedavi edilen ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda sınırlı güvenilirlik verisi bulunmaktadır (kreatinin klerensi 15 ila 29 mL/dak) (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

#### Sodyum

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Sodyum kısıtlı diyetlerdeki hastalarda bu durum dikkate alınmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Ramusirumab ve paklitaksel arasında hiçbir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir. Paklitakselin farmakokinetiği ramusirumab ile eşzamanlı uygulandığında etkilenmemiştir aynı şekilde ramusirumab farmakokinetiği de paklitaksel ile eşzamanlı uygulandığında etkilenmemiştir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Ramusirumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara CYRAMZA tedavisi sırasında hamile kalmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir ve gebeliğe ve fetusa yönelik potansiyel tehlike hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ramusirumab tedavisi sırasında ve tedavinin son dozundan sonra 3 aya kadar etkin bir kontrasepsiyon kullanmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Gebeliğin sürdürülmesi ve fetal gelişim açısından anjiyogenezin kritik olması nedeniyle, ramusirumab uygulamasını takiben anjiyogenez inhibisyonu fetus da dahil olmak üzere gebelik üzerine olumsuz etkilerle sonuçlanabilmektedir. CYRAMZA yalnızca anneye yönelik potansiyel faydaların gebelik sırasında potansiyel riski maruz göstermesi halinde kullanılabilir. Hasta ramusirumab ile tedavi edilirken hamile kalırsa, gebeliğin sürmesine yönelik potansiyel risk ve fetusa yönelik risk hakkında bilgilendirilmelidir. CYRAMZA gebelik sırasında ve kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tavsiye edilmez.

##### **Laktasyon dönemi**

Ramusirumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sütle atılımının ve oral emiliminin düşük olması beklenir. Yeni doğanlara/bebeklere yönelik risk göz ardı edilemeyeceğinden, CYRAMZA ile tedavi sırasında ve son dozdan sonra en az 3 ay süreyle emzirme kesilmelidir.

##### **Üreme yeteneği (fertilite)**

Ramusirumabın insan fertilesi üzerindeki etkisi hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalara dayanarak, ramusirumab tedavisi sırasında dişi fertilesinin riske girmesi olasıdır (bkz. bölüm 5.3).

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

CYRAMZA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerine bilinen herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Hastaların konsantre olma ve tepki verme yeteneklerini etkileyen semptomları yaşamaması halinde, etki azalana kadar araç veya makine kullanmamaları önerilir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Ramusirumab tedavisi (sitotoksik kemoterapi ile kombinasyon halinde) ile ilişkili en ciddi advers reaksiyonlar şunlardır:

Gastrointestinal perforasyon (bkz. bölüm 4.4)  
Şiddetli gastrointestinal kanama (bkz. bölüm 4.4)  
Arteriyel tromboembolik olaylar (bkz. bölüm 4.4)

Ramusirumab ile tedavi edilen hastalarda gözlenen en yaygın advers reaksiyonlar nötropeni, yorgunluk/asteni, lökopeni, epistaksis, diyare ve stomatittir.

İleri evre mide kanseri olan hastalarda raporlanmış Advers İlaç Reaksiyonları (ADR'ler) MedDRA sistem organ sınıfına, sıklığına ve şiddetine göre listelenmiştir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda, ADR'ler azalan şiddet düzeyine göre sıralanmıştır.

### Mide Kanseri

Paklitaksel ile kombinasyon halinde ramusirumab

Aşağıdaki tabloda paklitaksel ile kombinasyon halinde ramusirumab tedavisine veya plasebo artı paklitaksel tedavisine randomize edilen ileri evre mide kanseri olan yetişkin hastaların faz 3 çalışması olan RAINBOW çalışmasından elde edilen sonuçlara dayalı olarak, ADR'lerin sıklığı ve şiddeti sunulmaktadır.

**Tablo 3 RAINBOW çalışmasında ramusirumab ile tedavi edilen hastaların  $\geq 5$ 'inde raporlanan ADR'ler**

| MedDRA sistem organ sınıfı                              | Sıklık     | ADR   | CYRAMZA artı paklitaksel (N=327) |                              | Plasebo artı paklitaksel (N=329) |                              |
|---|------------|---|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
|   |            |   | Tüm Gradelerdeki toksisiteler    | Grade $\geq 3$ toksisite (%) | Tüm Gradelerdeki toksisiteler    | Grade $\geq 3$ toksisite (%) |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları                        | Çok yaygın | Nötropeni                                     | 54.4                             | 40.7                         | 31.0                             | 18.8                         |
|   | Çok yaygın | Lökopeni                                      | 33.9                             | 17.4                         | 21.0                             | 6.7                          |
|   | Çok yaygın | Trombositopeni                                | 13.1                             | 1.5                          | 6.1                              | 1.8                          |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları                    | Çok yaygın | Hipoalbuminemi                                | 11.0                             | 1.2                          | 4.9                              | 0.9                          |
| Vasküler hastalıkları                                   | Çok yaygın | Hipertansiyon <sup>a</sup>                    | 25.1                             | 14.7                         | 5.8                              | 2.7                          |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları | Çok yaygın | Epistaksis                                    | 30.6                             | 0.0                          | 7.0                              | 0.0                          |
| Gastrointestinal hastalıkları                           | Çok yaygın | Gastrointestinal kanama olayları <sup>b</sup> | 10.1                             | 3.7                          | 6.1                              | 1.5                          |
|   | Çok yaygın | Stomatit                                      | 19.6                             | 0.6                          | 7.3                              | 0.6                          |
|   | Çok yaygın | Diyare  | 32.4                             | 3.7                          | 23.1                             | 1.5                          |
| Böbrek ve idrar hastalıkları                            | Çok yaygın | Proteinüri                                    | 16.8                             | 1.2                          | 6.1                              | 0.0                          |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin         | Çok yaygın | Yorgunluk / Asteni                            | 56.9                             | 11.9                         | 43.8                             | 5.5                          |
|   | Çok yaygın | Periferik ödem                                | 25.1                             | 1.5                          | 13.7                             | 0.6                          |

|              |  |  |  |  |  |  |
|--------------|--|--|--|--|--|--|
| hastalıkları |  |  |  |  |  |  |
|--------------|--|--|--|--|--|--|

<sup>a</sup> Hipertansif kardiyomiyopatiyi içerir.

<sup>b</sup> MedDRA tercih edilen terimleri arasında anal kanama, kanamalı diyare, mide kanaması, gastrointestinal kanama, hematemez, hematokezi, hemoroidal kanama, Mallory-Weiss sendromu, melena, özofageal kanama, rektal kanama ve üst gastrointestinal kanama yer alır.

RAINBOW'da ramusirumab artı paklitaksel ile tedavi edilen hastaların  $\geq$ %1'inde ve  $<$ %5'inde rapor edilen klinik ilgisi olan ADR'ler gastrointestinal perforasyon (ramusirumab artı paklitaksel'de %1.2'ye karşı plasebo artı paklitaksel'de %0.3) ve sepsis (ramusirumab artı paklitaksel'de %3.1'e karşı plasebo artı paklitaksel'de %1.8) olmuştur.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

İnsanlarda doz aşımı hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır. CYRAMZA'nın Faz 1 çalışmasında maksimum tolere edilen doza ulaşmadan iki haftada bir 10 mg/kg'a kadar olan dozlarda uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda, destekleyici tedavi kullanılmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikolar  
ATC kodu: L01XC21

### Etki mekanizması

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Reseptörü 2, VEGF ile indüklenen anjiyogenezin anahtar mediyatörüdür. Ramusirumab insan reseptörü hedefli bir antikor olup, spesifik olarak VEGF reseptörü 2'ye bağlanır ve VEGF-A, VEGF-C ve VEGF-D bağlanmasını bloke eder. Bunun sonucunda, ramusirumab ligandın stimüle ettiği VEGF Reseptörü 2'nin ve buna ait p44/p42 mitojen aktivasyonlu protein kinazlar, nötralizan ligand uyarımlı proliferasyon ve insan endotelial hücrelerinin migrasyonu da dahil, aşağı akım (downstream) sinyal komponentlerinin aktivasyonunu inhibe eder.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Mide kanseri:

### **RAINBOW**

RAINBOW CYRAMZA artı paklitaksel'in plasebo artı paklitaksel ile karşılaştırmalı global, randomize, çift-kör bir çalışması olup, antrasiklin ile veya antrasiklin olmaksızın platin ve floropirimidin içeren kemoterapiyi takiben lokal reküran ve rezekte edilemeyen veya metastatik mide kanseri (GEJ adenokarsinomu dahil) bulunan 665 hastada yürütülmüştür. Birincil sonlanım noktası genel sağkalım (OS) ve ikincil sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel yanıt oranıdır (ORR). Hastaların birinci basamak tedavi sırasında veya tedavinin son dozundan sonra 4 ay içerisinde hastalık progresyonu yaşamış olması ve ECOG PS skorunun 0-1 olması gerekmektedir. Hastalar CYRAMZA artı paklitaksel (n=330) veya plasebo artı paklitaksel (n=335) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir.



Randomizasyon coğrafik bölgeye, birinci basamak tedavisinin başlangıcından progresyona kadar geçen süre (<6 ay'a karşı ≥6 ay) ve hastalık ölçülebilirliğine göre sınıflandırılmıştır. 28 günlük bir siklusun her 2 haftasında (1. ve 15. günlerde) intravenöz infüzyon yoluyla 8 mg/kg dozunda CYRAMZA veya plasebo uygulanmıştır. Her 28 günlük siklusun 1., 8. ve 15. günlerinde intravenöz infüzyon yoluyla 80 mg/m<sup>2</sup> dozunda paklitaksel uygulanmıştır.

Söz konusu çalışmada randomize edilen hastaların büyük çoğunluğu (%75) öncesinde antrasiklin olmaksızın platin ve floropirimidin kombinasyon tedavisini almıştır. Geriye kalan hasta grubu (%25) öncesinde antrasiklin ile birlikte platin ve floropirimidin kombinasyon tedavisini almıştır. Hastaların üçte ikisi hala birinci basamak tedaviyi alırken hastalık progresyonu yaşamıştır (%66.8). Temel hasta demografileri ve hastalık karakteristikleri kollar arasında genelde dengelenmiştir: ortalama yaş 61'dir; hastaların %71'i erkektir; %61'i beyaz, %35'i Asyalı'dır; ECOG PS skoru hastaların %39'unda 0, hastaların %61'inde 1'dir; hastaların %81'inde ölçülebilir hastalık, %79'unda mide kanseri ve %21'inde GEJ adenokarsinomu vardır. Hastaların çoğunluğu (%76) birinci basamak tedavisinin başlangıcından itibaren 6 ay içerisinde hastalık progresyonu yaşamıştır. CYRAMZA artı paklitaksel ile tedavi edilen hastalarda ortalama tedavi süresi 19 hafta ve plasebo artı paklitaksel ile tedavi edilen hastalarda ortalama tedavi süresi 12 hafta olmuştur. CYRAMZA'nın ortalama göreceli doz yoğunluğu %98.6 ve plasebonunki %99.6'dır. Paklitaksel'in ortalama göreceli doz yoğunluğu CYRAMZA artı paklitaksel kolunda %87.7 ve plasebo artı paklitaksel kolunda %93.2'dir. Benzer oranda hasta advers olaylar nedeniyle tedaviye devam etmemiştir: CYRAMZA artı paklitaksel ile tedavi edilen hastaların %12'si ve buna karşılık plasebo artı paklitaksel ile tedavi edilen hastaların %11'i. Tedavi sonlandırıldıktan sonra CYRAMZA artı paklitaksel alan hastaların %47.9'una ve plasebo artı paklitaksel alan hastaların %46.0'ına sistemik anti-kanser tedavisi verilmiştir.

Genel sağkalım CYRAMZA artı paklitaksel alan hastalarda, plasebo artı paklitaksel alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşmiştir (HR 0.807; %95 CI: 0.678 ila 0.962; p=0.0169). CYRAMZA artı paklitaksel kolu lehine 2.3 ay ortalama sağkalımda bir artış söz konusu olmuştur: CYRAMZA artı paklitaksel kolunda 9.63 ay ve plasebo artı paklitaksel kolunda 7.36 ay. Progresyonsuz sağkalım CYRAMZA artı paklitaksel alan hastalarda, plasebo artı paklitaksel alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşmiştir (HR 0.635; %95 CI: 0.536 ila 0.752; p<0.0001). 1.5 ay ortalama PFS'de CYRAMZA artı paklitaksel kolu lehine bir artış olduğu bulunmuştur: CYRAMZA artı paklitaksel kolunda 4.4 ay ve plasebo artı paklitaksel kolunda 2.9 ay. Objektif yanıt oranı [ORR (tam yanıt [CR] + kısmi yanıt [PR])] CYRAMZA artı paklitaksel alan hastalarda, plasebo artı paklitaksel alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşmiştir (tahmini risk oranı 2.140; %95 CI: 1.499 ila 3.160; p=0.0001). CYRAMZA artı paklitaksel kolunda ORR %27.9 ve plasebo artı paklitaksel kolunda %16.1'di. OS ve PFS iyileşmeleri yaşa, cinsiyete ve ırka dayalı önceden belirtilmiş alt gruplarda ve diğer çoğu önceden belirtilmiş alt gruplarda tutarlı şekilde gözlenmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 4'te gösterilmektedir.

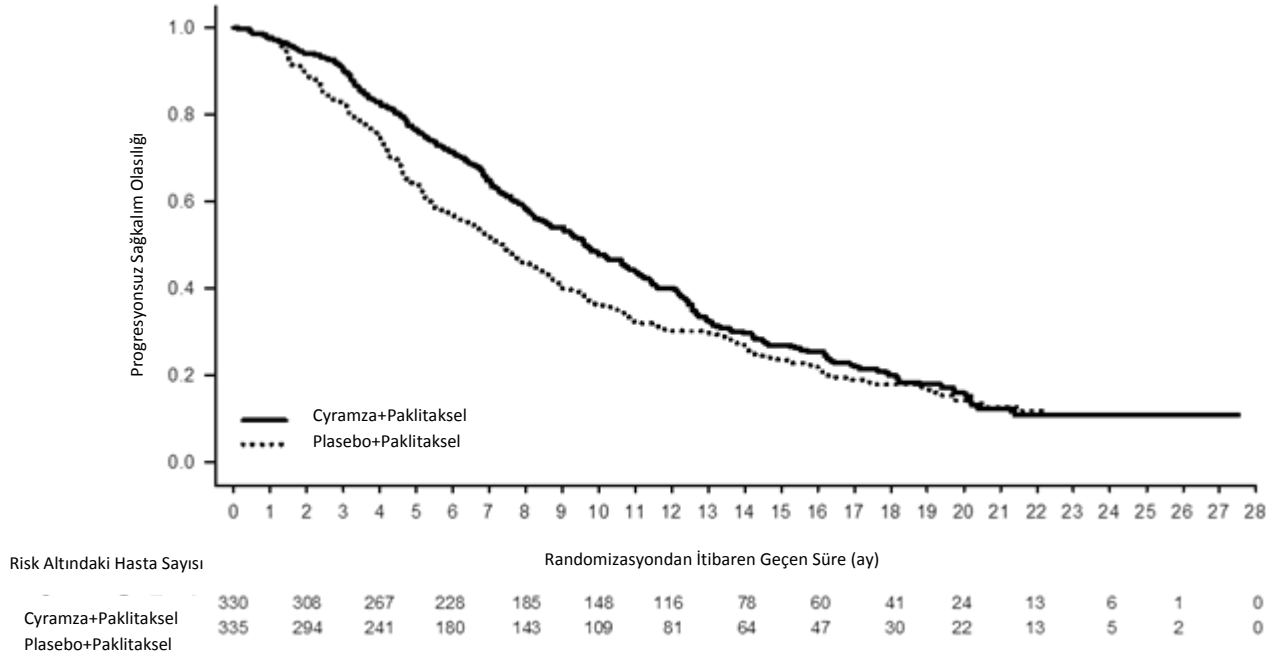
**Tablo 4 Etkililik verilerinin özeti – ITT (tedavisi amaçlanan) popülasyonu**

|                                    | CYRAMZA artı paklitaksel<br>N=330 | Plasebo artı paklitaksel<br>N=335 |
|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Genel sağkalım, ay                 |                                   |                                   |
| Ortalama (%95 CI)                  | 9.6 (8.5, 10.8)                   | 7.4 (6.3, 8.4)                    |
| Tehlike oranı (HR) (%95 CI)        | 0.807 (0.678, 0.962)              |                                   |
| Sınıflandırılmış log-sıra p-değeri | 0.0169                            |                                   |
| Progresyonsuz sağkalım, ay         |                                   |                                   |
| Ortalama (%95 CI)                  | 4.4 (4.2, 5.3)                    | 2.9 (2.8, 3.0)                    |

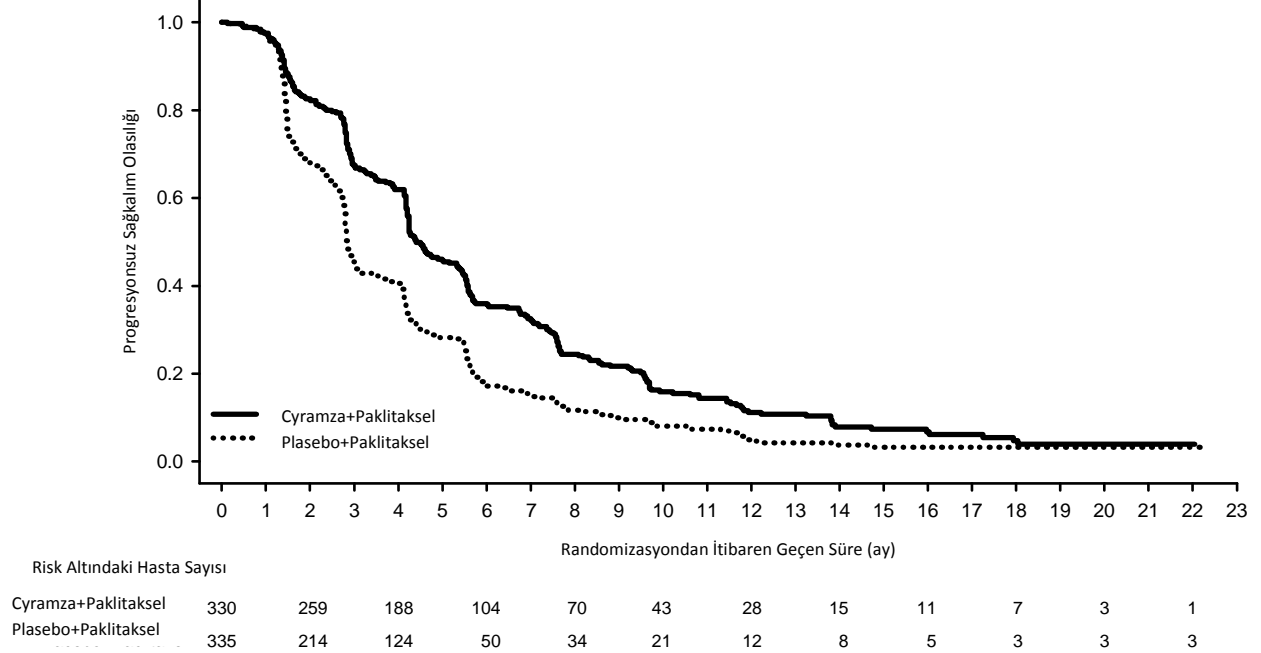
|                                    |                      |                   |
|------------------------------------|----------------------|-------------------|
| Tehlike oranı (HR) (%95 CI)        | 0.635 (0.536, 0.752) |                   |
| Sınıflandırılmış log-sıra p-değeri | <0.0001              |                   |
| Objektif yanıt oranı (CR + PR)     |                      |                   |
| Oran yüzdesi (%95 CI)              | 27.9 (23.3, 33.0)    | 16.1 (12.6, 20.4) |
| Tahmini risk oranı                 | 2.140 (1.449, 3.160) |                   |
| Sınıflandırılmış CMH p-değeri      | 0.0001               |                   |

Kısaltmalar: CI (Confidence Interval): güven aralığı, CR = tam yanıt, PR= kısmi yanıt, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel

**Şekil 1: CYRAMZA artı paklitaksel ve plasebo artı paklitaksel'in RAINBOW'da genel sağkalıma ilişkin karşılaştırmalı Kaplan-Meier eğrileri**



**Şekil 2: CYRAMZA artı paklitaksel ve plasebo artı paklitaksel'in RAINBOW'da progresyonsuz sağkalıma ilişkin karşılaştırmalı Kaplan-Meier eğrileri**



*Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Durumu (PS)  $\geq 2$  olan hastalar*

ECOG skoru  $\geq 2$  olan hastalar pivot çalışmalarında kapsam dışı bırakılmıştır, bu nedenle CYRAMZA'nın bu hasta popülasyonundaki güvenliliği ve etkililiği bilinmemektedir.

### İmmünojenisite

RAINBOW ve REGARD isimli iki Faz 3 çalışmasında hastalar anti-ilaç antikorları (ADA'lar) yönünden birden fazla zaman noktasında test edilmiştir. Numuneler 956 hastada test edilmiştir: Ramusirumab ile tedavi edilen 527 hasta ve kontrol tedavisi alan 429 hasta. Ramusirumab ile tedavi edilen on bir (%2.2) hasta ve kontrol tedavisi alan iki (%0.5) hasta ADA geliştirmiştir. ADA görülen hastaların hiçbiri IRR yaşamamıştır. Hiçbir hastada ramusirumaba karşı oluşmuş nötralizan antikorlara rastlanmamıştır. ADA'ların ramusirumabın etkililiği ve güvenliliği üzerine etkilerini değerlendirmek üzere yeterli veri mevcut değildir.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

İki haftada bir uygulanan 8 mg/kg doz kürünü takiben, ramusirumab  $C_{min}$  geometrik ortalamaları, ileri evre mide kanseri olan hastaların serumlarında ramusirumabın tek ajan olarak verilen dördüncü ve yedinci doz uygulaması öncesinde sırasıyla 49.5 mikrog/mL (6.3-228 mikrog/mL) ve 74.4 mikrog/mL (13.8-234 mikrog/mL) olarak saptanmıştır.

#### Emilim:

CYRAMZA intravenöz infüzyon halinde uygulanır. Diğer uygulama yolları ile gerçekleştirilen hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

#### Dağılım:

Popülasyon farmakokinetik modeline (PopPK) dayanarak, ramusirumabın kararlı durumda ortalama (% varyasyon katsayısı [%CV]) dağılım hacmi 5.4 L (%15) olarak bulunmuştur.

#### Biyotransformasyon:

Ramusirumabın metabolizması incelenmemiştir. Antikorlar başlıca katabolizmayla temizlenmektedir.

#### Eliminasyon:

PopPK analizine dayanarak, ramusirumabın ortalama klerensi (%CV) 0.015 L/saat (%30) ve ortalama yarılanma ömrü 14 gündür (%20).

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Ramusirumabın 6mg/kg ila 20 mg/kg doz aralığındaki farmakokinetiğinde doz orantısallığından bariz herhangi bir sapmaya rastlanmamıştır. Ramusirumab için iki haftada bir dozlandığında 1.5 birikme oranı gözlenmiştir. PopPK modelinin kullanıldığı simülasyonlara dayanarak kararlı duruma altıncı dozda ulaşılacaktır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Geriatrik popülasyon:

PopPK analizine dayanarak,  $\geq 65$  yaş hastalarda  $< 65$  yaş hastalar ile karşılaştırıldığında ramusirumab maruziyetinde herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır.

#### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin ramusirumab farmakokinetiği üzerine etkisinin değerlendirilmesine yönelik yürütülmüş hiçbir klinik araştırma bulunmamaktadır. PopPK analizine dayanarak, ramusirumab maruziyeti, normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre (kreatinin klerensi [CrCl]  $\geq 90$  mL/dak), hafif böbrek yetmezliği (CrCl  $\geq 60$  ila  $< 90$  mL/dak) ve orta derecede

böbrek yetmezliği (CrCl  $\geq$  30 ila  $<$  60 mL/dak) veya şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl 15 ila 29 ml/dak) olan hastalarda benzer bulunmuştur.

#### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin ramusirumab farmakokinetiği üzerine etkisinin değerlendirilmesine yönelik yürütülmüş hiçbir klinik araştırma bulunmamaktadır. PopPK analizine dayanarak, hafif karaciğer yetmezliği (NCI kriterleri kullanılarak tanımlandığında, toplam bilirubin  $>$  1.0-1.5 normal üst sınır (ULN) ve herhangi AST veya toplam bilirubin  $\leq$  1.0 ULN ve AST  $>$  ULN) ya da orta seviyede karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin  $>$  1.5-3.0 ULN ve herhangi AST) olan hastalardaki ramusirumab maruziyeti, normal karaciğer fonksiyonu (toplam bilirubin ve AST  $\leq$  ULN) olan hastalardaki maruziyete benzer bulunmuştur. Ramusirumab orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (sırasıyla toplam bilirubin  $>$  3.0 ULN ve herhangi AST) olan hastalarda incelenmemiştir.

#### Diğer özel popülasyonlar

PopPK analizine dayanarak, şu eşdeğişken faktörlerin ramusirumab dispoziyonu üzerine hiçbir etkisinin olmadığı bulunmuştur: yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı, albümin seviyeleri.

Maruziyet yanıt ilişkileri:

#### Etkililik

Maruziyet-yanıt analizleri ramusirumabın etkililiğinin tüm pivot çalışmalarında ramusirumab maruziyeti ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. OS ve PFS'deki iyileşmelere göre ölçülen etkililik, her 2 haftada bir verilen 8 mg/kg ramusirumab ve her 3 haftada bir verilen 10 mg/kg ramusirumab ile elde edilen artan ramusirumab maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur.

#### Güvenlilik

RAINBOW'da, Grade  $\geq$  3 hipertansiyon, nötropeni ve lökopeni insidansları daha fazla ramusirumab maruziyeti ile artmıştır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Ramusirumabın karsinogenesisite veya genotoksisite potansiyeli açısından test edilmesine yönelik hiçbir hayvan çalışması yapılmamıştır.

Cynomolgus maymununda yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında tanımlanmış hedef organlar böbrek (glomerulonefrit), kemik (kalınlaşma ve epifizeal büyüme plakasının anormal endokondral ossifikasyonu) ve dişi üreme organlarıydı (overlerde ve uterusda ağırlık azalması). Birçok organda minimal Grade enflamasyon ve/veya mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüştür.

Ramusirumab ile üreme toksisite çalışması yapılmamıştır, ancak hayvan modellerinde anjiyogenez, VEGF ve VEGF Reseptörü 2 ile dişilerde üreme, embriyo-föetal gelişim ve postnatal gelişimin kritik yönleri arasında bağlantı kurulmaktadır. Ramusirumabın etki mekanizmasına dayanarak, hayvanlarda ramusirumabın anjiyogenezi inhibe etmesi ve fertilitate (ovülasyon), plasental gelişim, gelişen fetuslar ve postnatal gelişim üzerinde advers etkilere yol açması muhtemeldir.

Ramusirumabın tek dozu, tam kalınlıkta insizyonel model kullanılan maymunlarda yara iyileşmesini bozmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

L-Histidin  
L-Histidin monohidroklorür  
Sodyum klorür  
Glisin (E640)  
Polisorbat 80 (E433)  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

CYRAMZA dekstroz çözeltileri ile uygulanmamalı veya karıştırılmamalıdır.  
Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da bahsi geçenler dışında diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

#### Açılmamış flakon

24 ay.

#### Seyreltme sonrasında

Gösterildiği şekilde hazırlandığında, CYRAMZA'nın infüzyon çözeltileri hiçbir antimikrobiyal koruyucu içermez.

CYRAMZA'nın enjeksiyonluk 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür içerisindeki kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi 2°C - 8°C'de 24 saat süreyle veya 25 °C'de 4 saat süreyle gösterilmiştir. Mikrobiyolojik yönden, ürünün hemen kullanılması gerekir. Hemen kullanılmaması halinde, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesi koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleşmediği müddetçe, normalde 2°C - 8°C'de 24 saatten uzun olmayacaktır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Buzdolabında (2°C - 8°C'de) saklayınız.  
Dondurmayınız.  
Işıktan korumak için flakonun dış ambalajı içerisinde saklayınız.

Tıbbi ürünün seyreltme sonrası saklama koşulları için, bkz. bölüm 6.3.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 mL çözelti, klorobütül kauçuk tıpası, alüminyum conta ve polipropilen kapağı bulunan bir flakon (Tip I cam) içerisinde 1 ve 2 adetlik ambalajlarda.

Tüm ambalaj boyutlarında pazarlanmayabilir.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Flakonun çalkalamayınız.

Hazırlanan çözeltinin sterilitesinden emin olmak için, infüzyon çözeltisi aseptik teknik kullanılarak hazırlanmalıdır.

Her flakon yalnızca tek kullanım içindir. Flakonların içeriği seyreltme öncesinde partikül madde ve renk değişimi açısından incelenmelidir (infüzyon için konsantre çözelti berrak ila hafif opak ve renksiz ila hafif sarı olmalı ve görünür partikül içermemelidir). Flakonda partikül madde veya renk değişikliği fark ettiğiniz takdirde, flakonun atılması.

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması için ihtiyaç duyulan ramusirumab dozu ve hacmi hesaplanır. Flakonlar 10 mg/mL ramusirumab çözeltisi olarak 100 mg içeriğe sahiptir. 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi yalnızca seyreltici olarak kullanılır.

#### Kullanıma hazır intravenöz infüzyon kabının kullanılması durumunda

Hesaplanan ramusirumab hacmine dayalı olarak, kullanıma hazır 250 mL intravenöz kaptan 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisinin karşılık gelen hacmi çekilir. Hesaplanan hacimde ramusirumab intravenöz kaba aseptik olarak aktarılır. Kaptaki final toplam hacim 250 mL olmalıdır. Kap yeterli karışmanın sağlandığından emin olunması için dikkatlice ters çevrilir. İnfüzyonluk çözeltiyi DONDURMAYINIZ VE ÇALKALAMAYINIZ. Diğer çözeltilerle SEYRELTMİYİNİZ ve diğer elektrolitler ya da ilaçlarla birlikte infüzyon UYGULAMAYINIZ.

#### Boş intravenöz infüzyon kabının kullanılması durumunda

Ramusirumabın hesaplanan hacmi boş bir intravenöz infüzyon kabı içerisine aseptik olarak aktarılır. Kaba toplam hacim 250 mL olacak şekilde yeterli miktarda 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ilave edilir. Kap yeterli karışmanın sağlandığından emin olunması için dikkatlice ters çevrilir. İnfüzyonluk çözeltiyi DONDURMAYINIZ VE ÇALKALAMAYINIZ. Diğer çözeltilerle SEYRELTMİYİNİZ ve diğer elektrolitler ya da ilaçlarla birlikte infüzyon UYGULAMAYINIZ.

Parenteral tıbbi ürünler uygulama öncesinde partikül madde açısından görsel olarak incelenmelidir. Partikül madde saptanması halinde, infüzyon çözeltisi atılır.

Söz konusu ürünün hiçbir antimikrobiyal koruyucu içermemesi nedeniyle bir flakonda kalan kullanılmamış ramusirumab miktarları atılmalıdır.

İnfüzyon pompası kullanarak uygulayınız. İnfüzyon için protein tutucu 0.22 mikron filtreli ayrı bir infüzyon hattı kullanılmalıdır ve hattın infüzyon sonunda 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile yıkanması gerekmektedir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmez.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Lilly İlaç Ticaret Ltd Şti  
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak  
Akasya Acıbadem Kent Etabı  
A Blok Kat: 3  
34660 Üsküdar / İstanbul  
Tel : 0 216 554 00 00  
Faks : 0 216 474 71 99

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

2017/157

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 29.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**