

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **CYRAMZA**[®]

ramucirumab

pour injection intraveineuse, 10 mg de ramucirumab/mL

Antinéoplasique

Eli Lilly Canada Inc.
Exchange Tower
130 King Street West, Bureau 900,
PO Box 73
Toronto (Ontario)
1-888-545-5972
www.lilly.ca

Date d'approbation initiale :
26 janvier 2017

Date de révision :
09 juin 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 260129

CYRAMZA est une marque déposée détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2022-04
---------------------------------	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	13
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	25

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	25
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.4	Interactions médicament-médicament.....	26
9.5	Interactions médicament-aliment.....	26
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	26
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	26
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1	Mode d'action	26
10.2	Pharmacodynamie	26
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	28
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		29
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	29
14	ESSAIS CLINIQUES	30
14.1	Essais cliniques par indication.....	30
14.3	Immunogénicité	39
15	MICROBIOLOGIE	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	39
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CYRAMZA® (ramucirumab) est indiqué pour le traitement du :

- Cancer gastrique : CYRAMZA (ramucirumab) en monothérapie ou en association avec le paclitaxel est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne au stade avancé ou métastatique, lorsque la maladie évolue pendant ou après une chimiothérapie à base de platine et de fluoropyrimidine.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de CYRAMZA chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune différence globale sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité aux effets indésirables chez certaines personnes âgées ne peut être exclue.

2 CONTRE-INDICATIONS

- CYRAMZA (ramucirumab) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au ramucirumab ou à tout autre ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Risque accru d'hémorragie, y compris d'hémorragie gastro-intestinale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#))
- Risque accru de perforations gastro-intestinales, parfois mortelles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#))
- Troubles de la cicatrisation des plaies. Suspendre le traitement avant une intervention chirurgicale planifiée et l'interrompre si la cicatrisation de la plaie se complique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#))

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à l'évolution de la maladie sous-jacente ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Cancer gastrique

CYRAMZA en monothérapie :

La dose recommandée de CYRAMZA en monothérapie est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse d'environ 60 minutes (débit de perfusion maximal de 25 mg/min).

CYRAMZA en association avec le paclitaxel :

La dose recommandée de CYRAMZA est de 8 mg/kg en perfusion intraveineuse d'environ 60 minutes les jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours, avant la perfusion de paclitaxel. Administrer le paclitaxel à 80 mg/m² par perfusion intraveineuse sur une période d'environ 60 minutes les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Les critères à remplir avant chaque administration de paclitaxel sont énumérés au tableau 1.

Tableau 1 – Critères à remplir avant chaque administration de paclitaxel

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

Prémédication

Administrer un antihistaminique H1 (p. ex., diphenhydramine) par voie intraveineuse à tous les patients avant la perfusion de CYRAMZA.

Si un patient présente une réaction liée à la perfusion de grade 1 ou 2, lui administrer aussi, en plus de l'antihistaminique H1, de la dexaméthasone (ou l'équivalent) et de l'acétaminophène avant chaque perfusion de CYRAMZA (voir *Modifications posologiques* ci-dessous).

Consulter les renseignements posologiques du paclitaxel pour connaître la prémédication requise.

Modifications posologiques

Réactions liées à la perfusion

Réduire le débit de perfusion de CYRAMZA de 50 % pour la durée de la perfusion et de toutes les perfusions subséquentes si le patient présente une réaction liée à la perfusion de grade 1 ou 2 (selon les critères de toxicité courants du National Cancer Institute [CTC NCI]) (voir la sous-section *Prémédication* ci-dessus). Cesser immédiatement et définitivement l'administration de CYRAMZA si des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 surviennent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Hypertension

La tension artérielle doit être surveillée chez les patients recevant CYRAMZA et traitée comme l'exige la situation clinique. En présence d'hypertension grave, interrompre le traitement par CYRAMZA temporairement jusqu'à ce qu'elle soit maîtrisée par un traitement médicamenteux,

et définitivement si elle ne peut être maîtrisée par des antihypertenseurs (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Cesser définitivement le traitement par CYRAMZA chez les patients atteints du syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Protéinurie

Surveiller l'apparition ou l'aggravation d'une protéinurie durant le traitement par CYRAMZA. Si le taux urinaire de protéines est $\geq 2+$, effectuer une collecte des urines sur 24 heures. Interrompre temporairement l'administration de CYRAMZA si le taux urinaire de protéines est ≥ 2 g/24 heures. Reprendre le traitement à une dose réduite (à 6 mg/kg toutes les 2 semaines) une fois que le taux urinaire de protéines est redevenu inférieur à 2 g/24 heures. Une deuxième réduction de la dose (à 5 mg/kg toutes les 2 semaines) est recommandée si le taux urinaire de protéines remonte à une valeur ≥ 2 g/24 heures.

Interrompre définitivement le traitement par CYRAMZA si le taux urinaire de protéines dépasse 3 g/24 heures ou si un syndrome néphrotique est décelé.

Troubles de la cicatrisation des plaies

Interrompre le traitement par CYRAMZA avant une intervention chirurgicale planifiée, et ce, jusqu'à la cicatrisation complète de la plaie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Thromboembolie artérielle, perforations gastro-intestinales ou saignements de grade 3 ou 4

Interrompre définitivement le traitement par CYRAMZA chez les patients qui présentent une thromboembolie artérielle grave, des perforations gastro-intestinales ou des saignements de grade 3 ou 4 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Paclitaxel

La dose de paclitaxel peut être diminuée en fonction du grade des effets indésirables qu'éprouve le patient. Pour une toxicité hématologique de grade 4 ou une toxicité non hématologique de grade 3 liée au paclitaxel, selon les critères de toxicité courants du NCI, il est recommandé de réduire la dose de paclitaxel de 10 mg/m² pour tous les cycles suivants. Une deuxième réduction de 10 mg/m² est recommandée si les effets toxiques persistent ou réapparaissent. Consulter les renseignements posologiques du paclitaxel pour obtenir d'autres recommandations sur la posologie et l'administration.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1 INDICATIONS](#)).

4.3 Reconstitution

Le produit ne doit être dilué qu'avec une solution stérile de chlorure de sodium (0,9 %) pour injection. Ne pas utiliser de dextrose comme diluant.

1. Préparer la solution à perfuser conformément aux techniques d'asepsie afin d'en assurer la stérilité.
2. Chaque fiole est destinée à un usage unique. Inspecter le contenu de chacune pour vérifier, avant la dilution, qu'il n'y a ni particules ni changement de couleur (la solution doit être claire à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle). Si la solution contient

des particules ou est décolorée, elle doit être jetée (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

3. Calculer la dose et le volume de CYRAMZA requis pour préparer la solution à perfuser. Chaque fiole contient 100 mg ou 500 mg de ramucirumab sous forme de solution à 10 mg/mL. Ne diluer le produit qu'avec une solution stérile de chlorure de sodium (0,9 %) pour injection.

En cas d'utilisation d'un contenant à perfusion intraveineuse prérempli :

4. Selon le volume calculé de CYRAMZA, retirer le volume correspondant de solution stérile de chlorure de sodium (0,9 %) pour injection du contenant à perfusion intraveineuse de 250 mL prérempli. Dans des conditions d'asepsie, transférer le volume calculé de CYRAMZA dans le contenant à perfusion intraveineuse. Le volume total final du contenant doit être de 250 mL. Inverser délicatement le contenant pour bien mélanger. NE PAS CONGELER NI AGITER la solution à perfuser. NE PAS diluer avec d'autres solutions ni perfuser avec d'autres électrolytes ou médicaments (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

En cas d'utilisation d'un contenant à perfusion intraveineuse vide :

5. Dans des conditions d'asepsie, transférer le volume calculé de CYRAMZA dans un contenant à perfusion intraveineuse vide. Ajouter une quantité suffisante de solution stérile de chlorure de sodium (0,9 %) pour injection dans le contenant pour obtenir un volume total de 250 mL. Inverser délicatement le contenant pour bien mélanger. NE PAS CONGELER NI AGITER la solution à perfuser. NE PAS diluer avec d'autres solutions ni perfuser avec d'autres électrolytes ou médicaments (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

Jeter toute portion inutilisée de CYRAMZA qui reste dans la fiole, car le produit ne contient aucun agent de conservation.

4.4 Administration

CYRAMZA doit être administré par perfusion intraveineuse seulement. **Ne pas administrer CYRAMZA par injection intraveineuse rapide ni en bolus intraveineux.**

Comme pour tous les médicaments pour administration parentérale, procéder à une inspection visuelle de la solution à perfuser pour s'assurer, avant de l'administrer, qu'elle est exempte de particules. Si la solution à perfuser contient des particules, elle doit être jetée.

Administrer le médicament au moyen d'une pompe à perfusion. Une tubulure de perfusion distincte munie d'un filtre de 0,22 micron à faible liaison aux protéines doit être utilisée pour la perfusion, et doit être rincée avec une solution stérile de chlorure de sodium (0,9 %) pour injection à la fin de la perfusion.

4.5 Dose oubliée

Les doses oubliées ou retardées ne doivent pas être omises, mais doivent être administrées plus tard, à la discrétion du médecin traitant, en tenant compte de l'intervalle prévu entre les doses.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas de données sur le surdosage chez l'humain. En cas de surdosage, il faut administrer un traitement de soutien. Il n'existe aucun antidote connu à une surdose de ramucirumab.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution à 10 mg/mL	Chlorure de sodium, eau pour injection, glycine, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine et polysorbate 80.

CYRAMZA (ramucirumab) est présenté en solution stérile pour perfusion intraveineuse, sans agent de conservation, dans des fioles à usage unique de 10 mL ou de 50 mL. Chaque fiole contient 100 mg de ramucirumab dans 10 mL (10 mg/mL) ou 500 mg de ramucirumab dans 50 mL (10 mg/mL). Les fioles sont emballées individuellement dans une boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3.

Cardiovasculaire

Thromboembolie artérielle

Des cas de thromboembolie artérielle grave, parfois mortelle, notamment d'infarctus du myocarde, d'arrêt cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et d'ischémie cérébrale, ont été signalés au cours des essais cliniques. Cesser définitivement le traitement par CYRAMZA chez les patients qui présentent une thromboembolie artérielle grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hypertension

Une hypertension grave a été signalée à une fréquence plus élevée chez les patients traités par CYRAMZA que chez les patients sous placebo. Dans la plupart des cas, l'hypertension a été maîtrisée à l'aide d'un traitement antihypertenseur standard.

Une hypertension préexistante doit être maîtrisée avant le début du traitement par CYRAMZA. Une surveillance de la tension artérielle est recommandée au cours du traitement.

Interrompre temporairement l'administration du ramucirumab en cas d'hypertension grave, jusqu'à ce que celle-ci soit maîtrisée par un traitement médicamenteux. Cesser définitivement le traitement par CYRAMZA si une hypertension importante sur le plan médical ne peut être maîtrisée par un traitement antihypertenseur (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Insuffisance cardiaque

CYRAMZA fait partie de la classe des médicaments antiangiogéniques, qui sont connus pour accroître le risque d'insuffisance cardiaque. CYRAMZA peut accroître la cardiotoxicité des médicaments chimiothérapeutiques cardiotoxiques.

Dans le cadre d'essais cliniques menés chez des patients ayant été traités par CYRAMZA, des événements concordant avec une insuffisance cardiaque ont été signalés chez un nombre plus élevé de patients ayant reçu le ramucirumab en association avec divers schémas de chimiothérapie ou l'erlotinib que de patients ayant reçu une chimiothérapie ou l'erlotinib seul. Les données regroupées tirées des essais cliniques portant sur l'administration d'un seul agent n'ont pour leur part révélé aucune différence dans la fréquence de l'insuffisance cardiaque entre les patients qui ont reçu le ramucirumab et ceux qui ont reçu un placebo.

Les patients présentant un risque connu ou accru de coronaropathie doivent être traités avec prudence. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter l'apparition de signes et de symptômes cliniques d'insuffisance cardiaque pendant l'administration du traitement. L'interruption de ce dernier doit être envisagée en cas de manifestations cliniques d'insuffisance cardiaque.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude évaluant les effets de CYRAMZA (ramucirumab) sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines n'a été menée. Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent des machines pendant leur traitement par CYRAMZA.

Endocrinien/métabolisme

Dysfonctionnement thyroïdien

CYRAMZA peut accroître le taux de thyroïdostimuline et l'incidence de l'hypothyroïdie. Le taux de thyroïdostimuline et le fonctionnement de la thyroïde doivent donc être surveillés pendant le traitement par CYRAMZA. Certains patients pourraient devoir faire l'objet d'un suivi après le traitement par CYRAMZA au cas où ils présenteraient des signes d'un dysfonctionnement persistant de la thyroïde.

Gastro-intestinal

Perforations gastro-intestinales

CYRAMZA augmente le risque de perforations gastro-intestinales. Cesser définitivement le traitement par CYRAMZA chez les patients qui présentent des perforations gastro-intestinales (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Des perforations gastro-intestinales graves, parfois mortelles, ont été signalées chez des patients atteints d'un cancer gastrique qui recevaient CYRAMZA seul ou en association avec le paclitaxel. Les cas sont habituellement associés à une douleur abdominale intense. Les facteurs de risque de perforation gastro-intestinale peuvent comprendre des tumeurs ou métastases intra-abdominales, une maladie inflammatoire de l'intestin, une diverticulite, une colite ischémique, des ulcères gastroduodénaux, une obstruction, et une lésion due à une endoscopie, une colonoscopie, une laparoscopie ou une opération chirurgicale.

Fistule

CYRAMZA peut accroître le risque de formation de fistules. Cesser définitivement le traitement par CYRAMZA chez les patients qui présentent une fistule.

Hématologique

Hémorragie

CYRAMZA accroît le risque d'hémorragie, y compris d'hémorragie gastro-intestinale. Cesser définitivement le traitement par CYRAMZA chez les patients qui présentent un saignement de grade 3 ou 4 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Des hémorragies gastro-intestinales graves, parfois mortelles, ont été signalées chez des patients atteints d'un cancer gastrique qui recevaient CYRAMZA en association avec le paclitaxel, et au cours des essais cliniques chez des patients atteints d'autres types de cancers traités par CYRAMZA seul ou en association.

Neutropénie

Des taux accrus de neutropénie grave ont été observés chez les patients recevant un traitement par CYRAMZA en association avec le paclitaxel comparativement au traitement par le paclitaxel seul. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et recevoir un traitement oncologique standard avéré.

Thrombocytopénie

L'incidence de la thrombocytopénie était plus élevée chez les patients qui recevaient CYRAMZA en association avec le paclitaxel comparativement au traitement par le paclitaxel seul, et la majorité de ces événements étaient de grade 1 ou 2. Compte tenu du risque accru d'hémorragie gastro-intestinale, les patients présentant une thrombocytopénie de grade élevé doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et recevoir un traitement oncologique standard avéré.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

CYRAMZA peut causer une détérioration de l'état clinique chez les patients atteints de cirrhose. Une encéphalopathie, une ascite ou un syndrome hépatorénal peuvent apparaître ou s'aggraver chez les patients atteints d'une cirrhose de classe B ou C de Child-Pugh. Utiliser CYRAMZA seulement si les bienfaits potentiels du traitement sont considérés comme étant supérieurs au risque de détérioration de l'état clinique chez ces patients.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été signalées au cours des essais cliniques sur CYRAMZA. La majorité de ces réactions sont survenues pendant ou après une première ou une deuxième perfusion de CYRAMZA. Pendant la perfusion, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout signe d'hypersensibilité, et le matériel de réanimation doit être facilement accessible. Les symptômes sont notamment des raideurs ou des tremblements, une douleur ou des spasmes au dos, une douleur ou une oppression thoraciques, des frissons, des bouffées vasomotrices, de la dyspnée, une respiration sifflante, une hypoxie et une paresthésie. Dans les cas graves, les autres symptômes sont un bronchospasme, une tachycardie supraventriculaire et une hypotension. Administrer un antihistaminique H1 (p. ex., diphenhydramine) par voie intraveineuse à tous les patients avant la perfusion de CYRAMZA (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Cesser immédiatement et définitivement le traitement par CYRAMZA en présence de réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Neurologique

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (aussi appelé syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible [SLPR]) a été signalé à une fréquence inférieure à 0,1 % au cours des études cliniques sur CYRAMZA. Les symptômes du SEPR sont notamment des convulsions, des céphalées, des nausées ou des vomissements, une cécité ou une altération de l'état de conscience, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR peut être confirmé par imagerie cérébrale (p. ex., imagerie par résonance magnétique). Cesser définitivement le traitement par CYRAMZA chez les patients atteints du SEPR (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#), et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les symptômes peuvent disparaître ou s'atténuer après quelques jours, mais le SEPR peut, chez certains patients, laisser des séquelles neurologiques permanentes ou causer la mort.

Considérations péri-opératoires

Troubles de la cicatrisation des plaies

Il faut suspendre le traitement par CYRAMZA avant une intervention chirurgicale planifiée et l'interrompre si la cicatrisation d'une plaie se complique. L'effet de CYRAMZA n'a pas été évalué chez les patients ayant des plaies graves ou réfractaires. Il est connu que CYRAMZA peut nuire à la cicatrisation des plaies. La décision de reprendre le traitement par CYRAMZA après une intervention chirurgicale doit reposer sur le jugement clinique du médecin quant à la cicatrisation adéquate de la plaie.

Si la cicatrisation d'une plaie se complique au cours du traitement par CYRAMZA, interrompre ce traitement jusqu'à ce que la plaie soit entièrement cicatrisée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Rénal

Protéinurie

Une incidence accrue de protéinurie a été signalée chez les patients traités par CYRAMZA en plus du paclitaxel comparativement aux patients traités par le paclitaxel seul. L'apparition ou l'aggravation d'une protéinurie doit être surveillée au cours du traitement. Une interruption du traitement ou une modification posologique peuvent s'avérer nécessaires selon le taux urinaire de protéines (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Des cas de syndrome néphrotique ont été observés chez des patients recevant CYRAMZA en association pour le traitement d'un carcinome colorectal métastatique (3 cas). Cesser définitivement le traitement par CYRAMZA chez les patients qui présentent un syndrome néphrotique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

CYRAMZA n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent aucune méthode de contraception. Les femmes en âge de procréer doivent être prévenues d'utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement par CYRAMZA. Les patientes doivent éviter de devenir enceintes pendant le traitement par CYRAMZA et pendant au moins 3 mois après la dernière dose de CYRAMZA (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- **Fertilité**

Fertilité chez les femmes et les hommes ayant un potentiel de reproduction : Il n'existe pas de données concernant l'effet de CYRAMZA sur la fertilité humaine. La fertilité féminine est susceptible d'être altérée au cours d'un traitement par le ramucirumab, d'après des études menées chez des animaux.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

En raison de son mode d'action, CYRAMZA peut être néfaste pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Des modèles animaux montrent que l'angiogenèse, le VEGF et le récepteur 2 du VEGF sont liés à des aspects critiques de la fonction reproductrice féminine, du développement embryofœtal et du développement postnatal (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

Il n'y a eu aucune étude visant à déterminer si CYRAMZA modifie la production de lait, passe dans le lait humain ou a des effets sur le nourrisson.

On ignore si le ramucirumab est excrété dans le lait humain. Il convient de prendre des précautions, car l'IgG humaine est excrétée dans le lait humain. En raison des risques potentiels pour le nourrisson, l'allaitement n'est pas recommandé lors du traitement par CYRAMZA et pendant au moins 3 mois après la dernière dose de CYRAMZA. Il faut soit interrompre l'allaitement soit reporter, si possible, le traitement par CYRAMZA. Il convient d'évaluer les bienfaits du traitement par rapport aux effets indésirables potentiels de CYRAMZA sur le nourrisson allaité.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Dans les études chez les animaux, des effets sur les cartilages de conjugaison ont été constatés (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Sur les 563 patients traités par CYRAMZA au cours de deux études cliniques de phase III sur le cancer gastrique, 36 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 7 %, de 75 ans ou plus. Aucune différence globale sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes, et les autres rapports d'expérience clinique n'ont pas fait état de différences sur le plan de la réponse entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Cependant, il n'est pas possible d'exclure une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients traités par CYRAMZA (ramucirumab) sont les suivants : fatigue/asthénie, neutropénie, leucopénie, diarrhée, épistaxis, hypertension, œdème périphérique et stomatite.

Les effets cliniquement importants (grade ≥ 3) associés au traitement antiangiogénique qui ont été observés chez des patients ayant reçu CYRAMZA dans l'ensemble des études cliniques ont

été la protéinurie, les réactions liées à la perfusion et les perforations gastro-intestinales (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans le cadre d'études menées auprès de patients atteints de divers types de cancer, l'incidence de protéinurie et de syndrome néphrotique de grade 3 parmi les sujets qui recevaient CYRAMZA a été plus élevée chez les patients asiatiques vivant en Asie orientale que chez les patients de race blanche.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Cancer gastrique

L'innocuité de CYRAMZA a été évaluée lors d'une administration en monothérapie ou en association avec le paclitaxel.

Cancer gastrique – Monothérapie

L'innocuité de CYRAMZA en monothérapie a été évaluée au cours de l'étude REGARD, une étude de phase III contrôlée par placebo. Des patients atteints d'un cancer gastrique au stade local avancé ou métastatique (y compris un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne [JGO]) après une chimiothérapie à base de platine ou de fluoropyrimidine ont reçu les meilleurs soins de soutien (MSS) et, en perfusion intraveineuse, une solution de CYRAMZA à 8 mg/kg ou de placebo toutes les 2 semaines.

Le tableau 3 montre la fréquence et la gravité des effets indésirables du médicament signalés chez 5 % ou plus des patients de l'étude REGARD qui ont reçu CYRAMZA.

Tableau 3 – Effets indésirables du médicament signalés chez ≥ 5 % des patients traités par CYRAMZA au cours de l'étude REGARD

Système organique Terme privilégié ^{a,b}	CYRAMZA + MSS N = 236		Placebo + MSS N = 115	
	Toxicités de tous grades ^c (%)	Toxicités de grade 3-4 (%)	Toxicités de tous grades (%)	Toxicités de grade 3-4 (%)
Affections gastro-intestinales				
Douleur abdominale ^d	28,8	5,9	27,8	2,6
Diarrhée	14,4	0,8	8,7	1,7
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie ^e	5,9	2,1	5,2	0,9
Hyponatrémie	5,5	3,4	1,7	0,9
Affections du système nerveux				
Céphalées	9,3	0	3,5	0

Affections vasculaires				
Hypertension ^f	16,1	7,6	7,8	2,6

^a Terme privilégié de MedDRA (Version 15.0)

^b Il n'y a pas eu d'effets indésirables de grade 5 pour CYRAMZA. Les effets indésirables de grade 4 ont été un cas d'hypokaliémie et un cas d'hyponatrémie.

^c Prière de se reporter aux critères de toxicité courants (CTC) du National Cancer Institute (NCI) (version 4.0) pour chaque grade de toxicité.

^d Le terme privilégié de MedDRA comprenait : douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur hépatique.

^e Le terme privilégié de MedDRA comprenait : diminution du taux sanguin de potassium et hypokaliémie.

^f Le terme privilégié de MedDRA comprenait : élévation de la tension artérielle et hypertension.

Les effets indésirables cliniquement importants du médicament signalés chez 1 % ou plus et moins de 5 % des patients traités par CYRAMZA durant l'étude REGARD ont été une neutropénie (3,8 % pour CYRAMZA vs 0,9 % pour le placebo), une thromboembolie artérielle (1,7 % vs 0 %), une occlusion intestinale (2,1 % vs 0 %), une protéinurie (3,0 % vs 2,6 %), une épistaxis (4,7 % vs 0,9 %) et une éruption cutanée (3,8 % vs 0,9 %).

Le tableau 4 présente les effets indésirables survenus pendant le traitement lors de l'étude REGARD, sans égard au lien de causalité.

Tableau 4 – Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 1 % des patients de l'étude REGARD (population de l'analyse d'innocuité)

Système organique Terme privilégié	CYRAMZA + MSS N = 236		Placebo + MSS N = 115	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	35 (14,8)	15 (6,4)	17 (14,8)	9 (7,8)
Leucopénie	0	0	2 (1,7)	0
Neutropénie	9 (3,8)	2 (0,8)	1 (0,9)	0
Pancytopénie	0	0	2 (1,7)	1 (0,9)
Thrombocytopénie	10 (4,2)	1 (0,4)	3 (2,6)	3 (2,6)
Affections cardiaques				
Tachycardie	3 (1,3)	0	4 (3,5)	0
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie	3 (1,3)	0	0	0
Affections gastro-intestinales				
Gêne abdominale	3 (1,3)	0	0	0
Distension abdominale	9 (3,8)	1 (0,4)	4 (3,5)	1 (0,9)
Douleur abdominale	45 (19,1)	12 (5,1)	29 (25,2)	3 (2,6)
Douleur abdominale haute	27 (11,4)	3 (1,3)	5 (4,3)	0
Ascite	23 (9,7)	10 (4,2)	11 (9,6)	5 (4,3)
Constipation	36 (15,3)	1 (0,4)	26 (22,6)	3 (2,6)
Diarrhée	34 (14,4)	2 (0,8)	10 (8,7)	2 (1,7)
Sécheresse buccale	4 (1,7)	0	1 (0,9)	0
Dyspepsie	6 (2,5)	1 (0,4)	7 (6,1)	0

Système organique Terme privilégié	CYRAMZA + MSS N = 236		Placebo + MSS N = 115	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Dysphagie	25 (10,6)	5 (2,1)	12 (10,4)	5 (4,3)
Éructations	0	0	2 (1,7)	0
Flatulences	2 (0,8)	0	3 (2,6)	0
Hémorragie gastro-intestinale	3 (1,3)	3 (1,3)	2 (1,7)	1 (0,9)
Hématémèse	9 (3,8)	2 (0,8)	3 (2,6)	0
Occlusion intestinale	5 (2,1)	4 (1,7)	0	0
Nausées	45 (19,1)	3 (1,3)	30 (26,1)	0
Occlusion de l'intestin grêle	3 (1,3)	1 (0,4)	0	0
Vomissements	47 (19,9)	6 (2,5)	29 (25,2)	5 (4,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Asthénie	28 (11,9)	5 (2,1)	19 (16,5)	8 (7,0)
Frissons	4 (1,7)	0	2 (1,7)	0
Décès	4 (1,7)	4 (1,7)	0	0
Évolution de la maladie	11 (4,7)	11 (4,7)	7 (6,1)	6 (5,2)
Fatigue	58 (24,6)	10 (4,2)	28 (24,3)	4 (3,5)
Sensation d'avoir froid	3 (1,3)	0	0	0
Détérioration générale de l'état physique	5 (2,1)	4 (1,7)	1 (0,9)	1 (0,9)
Œdème généralisé	3 (1,3)	1 (0,4)	0	0
Inflammation des muqueuses	9 (3,8)	0	1 (0,9)	0
Défaillance multiviscérale	6 (2,5)	6 (2,5)	1 (0,9)	1 (0,9)
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	3 (1,3)	0	2 (1,7)	0
Œdème périphérique	20 (8,5)	1 (0,4)	10 (8,7)	2 (1,7)
Douleur	10 (4,2)	4 (1,7)	1 (0,9)	0
Pyrexie	10 (4,2)	0	5 (4,3)	1 (0,9)
Affections hépatobiliaires				
Hyperbilirubinémie	3 (1,3)	1 (0,4)	3 (2,6)	3 (2,6)
Ictère	4 (1,7)	1 (0,4)	1 (0,9)	0
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	6 (2,5)	0	0	0
Candidose buccale	4 (1,7)	0	1 (0,9)	0
Pneumonie	5 (2,1)	4 (1,7)	3 (2,6)	2 (1,7)
Sepsis	3 (1,3)	3 (1,3)	2 (1,7)	2 (1,7)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (1,3)	0	1 (0,9)	0
Infection des voies urinaires	2 (0,8)	0	5 (4,3)	3 (2,6)
Lésions, intoxications et complications d'interventions				
Chute	4 (1,7)	0	2 (1,7)	1 (0,9)
Erreur de médication	7 (3,0)	0	1 (0,9)	0
Douleur liée à une intervention	3 (1,3)	0	0	0
Dose insuffisante	4 (1,7)	0	1 (0,9)	0
Investigations				

Système organique Terme privilégié	CYRAMZA + MSS N = 236		Placebo + MSS N = 115	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	9 (3,8)	3 (1,3)	2 (1,7)	1 (0,9)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	9 (3,8)	3 (1,3)	2 (1,7)	2 (1,7)
Hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines	8 (3,4)	4 (1,7)	2 (1,7)	1 (0,9)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	6 (2,5)	3 (1,3)	1 (0,9)	1 (0,9)
Hausse du taux sanguin de créatinine	4 (1,7)	1 (0,4)	0	0
Élévation de la tension artérielle	3 (1,3)	1 (0,4)	0	0
Détérioration de l'indice fonctionnel ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)	3 (1,3)	1 (0,4)	1 (0,9)	0
Baisse du taux d'hémoglobine	3 (1,3)	1 (0,4)	1 (0,9)	1 (0,9)
Baisse du nombre de neutrophiles	3 (1,3)	3 (1,3)	0	0
Perte de poids	27 (11,4)	3 (1,3)	11 (9,6)	1 (0,9)
Gain de poids	5 (2,1)	0	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	57 (24,2)	8 (3,4)	26 (22,6)	4 (3,5)
Déshydratation	12 (5,1)	5 (2,1)	4 (3,5)	4 (3,5)
Hyperkaliémie	4 (1,7)	3 (1,3)	2 (1,7)	2 (1,7)
Hyperuricémie	3 (1,3)	0	0	0
Hypoalbuminémie	12 (5,1)	1 (0,4)	6 (5,2)	1 (0,9)
Hypocalcémie	7 (3,0)	1 (0,4)	3 (2,6)	1 (0,9)
Hypoglycémie	3 (1,3)	2 (0,8)	2 (1,7)	2 (1,7)
Hypokaliémie	13 (5,5)	5 (2,1)	6 (5,2)	1 (0,9)
Hypomagnésémie	2 (0,8)	0	2 (1,7)	0
Hyponatrémie	13 (5,5)	8 (3,4)	2 (1,7)	1 (0,9)
Hypophosphatémie	5 (2,1)	2 (0,8)	0	0
Hypoprotéinémie	3 (1,3)	1 (0,4)	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	8 (3,4)	0	4 (3,5)	0
Dorsalgie	18 (7,6)	3 (1,3)	11 (9,6)	3 (2,6)
Douleur osseuse	3 (1,3)	0	0	0
Douleur au flanc	1 (0,4)	0	3 (2,6)	1 (0,9)
Œdème articulaire	2 (0,8)	0	2 (1,7)	0
Douleur thoracique d'origine musculosquelettique	7 (3,0)	0	1 (0,9)	0
Douleur musculosquelettique	7 (3,0)	0	3 (2,6)	0
Myalgie	2 (0,8)	0	4 (3,5)	0
Cervicalgie	3 (1,3)	0	1 (0,9)	0
Douleur aux mains et aux pieds	8 (3,4)	0	6 (5,2)	1 (0,9)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)				
Néoplasme malin	0	0	2 (1,7)	2 (1,7)

Système organique Terme privilégié	CYRAMZA + MSS N = 236		Placebo + MSS N = 115	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Affections du système nerveux				
Étourdissements	4 (1,7)	1 (0,4)	6 (5,2)	0
Étourdissements orthostatiques	0	0	2 (1,7)	0
Dysgueusie	7 (3,0)	0	6 (5,2)	0
Céphalées	22 (9,3)	0	4 (3,5)	0
Léthargie	4 (1,7)	2 (0,8)	1 (0,9)	0
Neuropathie périphérique	6 (2,5)	0	3 (2,6)	0
Paresthésie	1 (0,4)	0	2 (1,7)	0
Neuropathie sensitive périphérique	1 (0,4)	0	2 (1,7)	1 (0,9)
Affections psychiatriques				
Anxiété	7 (3,0)	1 (0,4)	3 (2,6)	0
État confusionnel	3 (1,3)	1 (0,4)	0	0
Dépression	6 (2,5)	0	3 (2,6)	0
Insomnie	13 (5,5)	1 (0,4)	8 (7,0)	0
Altération de l'état mental	0	0	2 (1,7)	2 (1,7)
Affections du rein et des voies urinaires				
Dysurie	2 (0,8)	0	2 (1,7)	0
Hématurie	3 (1,3)	1 (0,4)	2 (1,7)	0
Protéinurie	7 (3,0)	1 (0,4)	3 (2,6)	0
Insuffisance rénale aiguë	6 (2,5)	2 (0,8)	4 (3,5)	2 (1,7)
Rétention urinaire	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (2,6)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	19 (8,1)	0	9 (7,8)	0
Dysphonie	3 (1,3)	0	1 (0,9)	0
Dyspnée	22 (9,3)	4 (1,7)	15 (13,0)	7 (6,1)
Épistaxis	11 (4,7)	0	1 (0,9)	0
Hoquet	6 (2,5)	2 (0,8)	3 (2,6)	1 (0,9)
Épanchement pleural	5 (2,1)	3 (1,3)	2 (1,7)	0
Toux productive	4 (1,7)	0	2 (1,7)	0
Embolie pulmonaire	4 (1,7)	3 (1,3)	3 (2,6)	3 (2,6)
Insuffisance respiratoire	1 (0,4)	0	3 (2,6)	2 (1,7)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Escarre de décubitus	3 (1,3)	1 (0,4)	0	0
Peau sèche	5 (2,1)	0	1 (0,9)	0
Sueurs nocturnes	0	0	2 (1,7)	0
Prurit	4 (1,7)	0	1 (0,9)	0
Éruption cutanée	9 (3,8)	0	1 (0,9)	0
Affections vasculaires				
Thrombose veineuse profonde	3 (1,3)	0	3 (2,6)	2 (1,7)
Embolie	0	0	2 (1,7)	0

Système organique Terme privilégié	CYRAMZA + MSS N = 236		Placebo + MSS N = 115	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Hypertension	36 (15,3)	17 (7,2)	9 (7,8)	3 (2,6)
Hypotension	5 (2,1)	1 (0,4)	6 (5,2)	1 (0,9)

Abréviation : MSS = meilleurs soins de soutien

Remarque : Un patient était compté une fois seulement pour chaque catégorie.

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables cliniquement importants indiqués ci-dessous ont été signalés chez moins de 1 % des patients traités par CYRAMZA au cours de l'étude REGARD.

Perforation gastro-intestinale (0,8 % pour CYRAMZA vs 0,9 % pour le placebo)

Réaction liée à la perfusion (0,4 % pour CYRAMZA vs 1,7 % pour le placebo)

Cancer gastrique – Association avec le paclitaxel

L'innocuité de CYRAMZA en association avec le paclitaxel a été évaluée au cours de l'étude RAINBOW, une étude de phase III contrôlée par placebo. Des patients atteints d'un cancer gastrique au stade local avancé ou métastatique (y compris un adénocarcinome de la JGO) après une chimiothérapie à base de platine et de fluoropyrimidine, avec ou sans anthracycline, ont reçu soit CYRAMZA en plus du paclitaxel, soit un placebo en plus du paclitaxel. CYRAMZA à 8 mg/kg ou le placebo était administré par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (les jours 1 et 15) d'un cycle de 28 jours. Le paclitaxel à 80 mg/m² était administré par perfusion intraveineuse les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

Le tableau 5 montre la fréquence et la gravité des effets indésirables signalés chez 5 % ou plus des patients traités par CYRAMZA au cours de l'étude RAINBOW.

Tableau 5 – Effets indésirables du médicament signalés chez ≥ 5 % des patients traités par CYRAMZA au cours de l'étude RAINBOW

Système organique Terme privilégié	CYRAMZA + paclitaxel N = 327		Placebo + paclitaxel N = 329	
	Tous grades (%)	Grade ≥ 3 (%)	Tous grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Leucopénie	33,9	17,4	21,0	6,7
Neutropénie	54,4	40,7	31,0	18,8
Thrombocytopénie	13,1	1,5	6,1	1,8
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	32,4	3,7	23,1	1,5
Hémorragie gastro-intestinale ^a	10,1	3,7	6,1	1,5
Stomatite	19,6	0,6	7,3	0,6

Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue/asthénie	56,9	11,9	43,8	5,5
Œdème périphérique	25,1	1,5	13,7	0,6
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypoalbuminémie	11,0	1,2	4,9	0,9
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie	16,8	1,2	6,1	0,0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis	30,6	0,0	7,0	0,0
Affections vasculaires				
Hypertension ^b	25,1	14,7	5,8	2,7

^a Le terme privilégié de MedDRA comprenait : hémorragie anale, hémorragie diarrhéique, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, hématoémèse, hématochézie, hémorragie hémorroïdale, syndrome de Mallory-Weiss, méléna, hémorragie œsophagienne, rectorragie et hémorragie digestive haute.

^b Le terme englobe la cardiomyopathie hypertensive.

La population de l'étude RAINBOW évaluée sur le plan de l'innocuité comptait 402 patients de race blanche (61,3 %) de même que 228 patients asiatiques (34,8 %) originaires, dans une proportion de 96,5 %, de l'Asie orientale.

Dans le groupe CYRAMZA plus paclitaxel, l'incidence de protéinurie, tous grades confondus, a été plus élevée chez les patients asiatiques (26,6 % dans le groupe CYRAMZA plus paclitaxel vs 6,7 % dans le groupe placebo plus paclitaxel) que chez les patients de race blanche (12,1 % dans le groupe CYRAMZA plus paclitaxel vs 5,1 % dans le groupe placebo plus paclitaxel). La majorité des cas de protéinurie observés chez les patients asiatiques et de race blanche recevant CYRAMZA en plus du paclitaxel étaient de grade 1 ou 2.

Indépendamment du groupe de traitement, l'incidence de neutropénie, tous grades confondus, a été plus élevée chez les patients asiatiques (77,1 % dans le groupe CYRAMZA plus paclitaxel vs 44,5 % dans le groupe placebo plus paclitaxel) que chez les patients de race blanche (43,7 % dans le groupe CYRAMZA plus paclitaxel vs 23,5 % dans le groupe placebo plus paclitaxel). Dans le groupe CYRAMZA plus paclitaxel, l'incidence de neutropénie de grade 4 a été plus élevée chez les patients asiatiques (37,6 % dans le groupe CYRAMZA plus paclitaxel vs 4,2 % dans le groupe placebo plus paclitaxel) que chez les patients de race blanche (9,7 % dans le groupe CYRAMZA plus paclitaxel vs 3,1 % dans le groupe placebo plus paclitaxel), alors que les incidences de complications infectieuses dues à une neutropénie et de neutropénie fébrile ont été similaires chez les patients asiatiques et de race blanche.

Les effets indésirables cliniquement importants signalés chez 1 % ou plus et moins de 5 % des patients de RAINBOW (CYRAMZA plus paclitaxel vs placebo plus paclitaxel) ont été une perforation gastro-intestinale (1,2 % vs 0,3 %) et un sepsis (3,1 % vs 1,8 %).

Une incidence plus élevée d'événements liés à l'insuffisance cardiaque congestive a été observée dans le groupe CYRAMZA plus paclitaxel vs le groupe placebo plus paclitaxel (2,4 % vs 1,2 %).

Le tableau 6 présente les effets indésirables survenus pendant le traitement lors de l'étude RAINBOW, sans égard au lien de causalité.

Tableau 6 – Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 1 % des patients de l'étude RAINBOW (population d'analyse de l'innocuité)

Système organique Terme privilégié	CYRAMZA + MSS N = 327		Placebo + MSS N = 329	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	111 (33,9)	30 (9,2)	117 (35,6)	34 (10,3)
Neutropénie fébrile	10 (3,1)	10 (3,1)	8 (2,4)	8 (2,4)
Anémie ferriprive	4 (1,2)	0	2 (0,6)	0
Leucocytose	9 (2,8)	1 (0,3)	6 (1,8)	2 (0,6)
Leucopénie	111 (33,9)	57 (17,4)	69 (21,0)	22 (6,7)
Lymphopénie	5 (1,5)	2 (0,6)	5 (1,5)	2 (0,6)
Neutropénie	178 (54,4)	133 (40,7)	102 (31,0)	62 (18,8)
Neutrophilie	5 (1,5)	0	1 (0,3)	0
Thrombocytopénie	43 (13,1)	5 (1,5)	20 (6,1)	6 (1,8)
Affections cardiaques				
Fibrillation auriculaire	4 (1,2)	3 (0,9)	2 (0,6)	0
Tachycardie	7 (2,1)	0	2 (0,6)	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	3 (0,9)	0	5 (1,5)	1 (0,3)
Affections oculaires				
Hémorragie conjonctivale	4 (1,2)	0	2 (0,6)	0
Conjonctivite	4 (1,2)	1 (0,3)	3 (0,9)	0
Œdème palpébral	7 (2,1)	0	1 (0,3)	0
Larmoiements	3 (0,9)	1 (0,3)	4 (1,2)	0
Vision trouble	9 (2,8)	0	1 (0,3)	0
Affections gastro-intestinales				
Gêne abdominale	7 (2,1)	0	9 (2,7)	0
Distension abdominale	21 (6,4)	2 (0,6)	20 (6,1)	4 (1,2)
Douleur abdominale	101 (30,9)	18 (5,5)	67 (20,4)	11 (3,3)
Douleur abdominale basse	1 (0,3)	0	5 (1,5)	0
Douleur abdominale haute	32 (9,8)	3 (0,9)	35 (10,6)	1 (0,3)
Hémorragie anale	5 (1,5)	0	3 (0,9)	0
Ascite	33 (10,1)	12 (3,7)	27 (8,2)	13 (4,0)
Constipation	70 (21,4)	0	71 (21,6)	2 (0,6)
Carie dentaire	4 (1,2)	0	1 (0,3)	0
Diarrhée	106 (32,4)	12 (3,7)	76 (23,1)	5 (1,5)
Sécheresse buccale	9 (2,8)	0	7 (2,1)	0
Dyspepsie	17 (5,2)	0	16 (4,9)	0
Dysphagie	16 (4,9)	4 (1,2)	19 (5,8)	7 (2,1)
Douleur œsophagienne	4 (1,2)	0	0	0
Œsophagite	4 (1,2)	3 (0,9)	1 (0,3)	0
Flatulences	4 (1,2)	0	3 (0,9)	0

Système organique Terme privilégié	CYRAMZA + MSS N = 327		Placebo + MSS N = 329	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Hémorragie gastrique	5 (1,5)	4 (1,2)	5 (1,5)	2 (0,6)
Hémorragie gastro-intestinale	5 (1,5)	4 (1,2)	4 (1,2)	2 (0,6)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	11 (3,4)	0	9 (2,7)	0
Saignement gingival	9 (2,8)	0	0	0
Douleur gingivale	5 (1,5)	0	0	0
Hématémèse	4 (1,2)	2 (0,6)	1 (0,3)	0
Hémorragie hémorroïdale	5 (1,5)	0	3 (0,9)	0
Hémorroïdes	7 (2,1)	0	2 (0,6)	0
Iléus	2 (0,6)	1 (0,3)	4 (1,2)	1 (0,3)
Occlusion intestinale	6 (1,8)	5 (1,5)	5 (1,5)	3 (0,9)
Méléna	6 (1,8)	2 (0,6)	3 (0,9)	0
Ulcération buccale	7 (2,1)	1 (0,3)	2 (0,6)	0
Nausées	115 (35,2)	6 (1,8)	108 (32,8)	8 (2,4)
Odynophagie	5 (1,5)	0	0	0
Douleur buccale	5 (1,5)	0	0	0
Maladie parodontale	4 (1,2)	0	0	0
Proctalgie	4 (1,2)	0	2 (0,6)	0
Rectorragie	4 (1,2)	0	1 (0,3)	0
Occlusion de l'intestin grêle	3 (0,9)	3 (0,9)	4 (1,2)	3 (0,9)
Stomatite	64 (19,6)	2 (0,6)	24 (7,3)	2 (0,6)
Odontalgie	8 (2,4)	0	1 (0,3)	0
Vomissements	88 (26,9)	10 (3,1)	68 (20,7)	12 (3,6)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Asthénie	69 (21,1)	18 (5,5)	45 (13,7)	6 (1,8)
Douleur thoracique	3 (0,9)	2 (0,6)	4 (1,2)	0
Frissons	10 (3,1)	0	3 (0,9)	0
Œdème du visage	5 (1,5)	0	0	0
Fatigue	130 (39,8)	23 (7,0)	106 (32,2)	13 (4,0)
Sensation d'avoir froid	1 (0,3)	0	4 (1,2)	0
Détérioration générale de l'état physique	17 (5,2)	11 (3,4)	18 (5,5)	11 (3,3)
Affection pseudogrippale	9 (2,8)	0	5 (1,5)	0
Malaise	16 (4,9)	0	13 (4,0)	0
Inflammation des muqueuses	10 (3,1)	2 (0,6)	6 (1,8)	0
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	6 (1,8)	0	4 (1,2)	0
Œdème	4 (1,2)	0	3 (0,9)	0
Œdème périphérique	82 (25,1)	5 (1,5)	45 (13,7)	2 (0,6)
Douleur	10 (3,1)	3 (0,9)	4 (1,2)	1 (0,3)
Détérioration de l'indice fonctionnel	4 (1,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Pyrexie	59 (18,0)	3 (0,9)	37 (11,2)	1 (0,3)
Douleur rachidienne	0	0	4 (1,2)	1 (0,3)

Système organique Terme privilégié	CYRAMZA + MSS N = 327		Placebo + MSS N = 329	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Affections hépatobiliaires				
Hyperbilirubinémie	7 (2,1)	1 (0,3)	7 (2,1)	2 (0,6)
Affections du système immunitaire				
Hypersensibilité au médicament	4 (1,2)	1 (0,3)	3 (0,9)	0
Infections et infestations				
Bronchite	3 (0,9)	0	5 (1,5)	0
Cystite	4 (1,2)	0	1 (0,3)	0
Infection causée par un dispositif	5 (1,5)	2 (0,6)	7 (2,1)	4 (1,2)
Gingivite	5 (1,5)	0	2 (0,6)	0
Grippe	7 (2,1)	0	3 (0,9)	0
Infection pulmonaire	6 (1,8)	2 (0,6)	1 (0,3)	0
Rhinopharyngite	23 (7,0)	0	19 (5,8)	0
Candidose buccale	6 (1,8)	1 (0,3)	3 (0,9)	0
Paronychie	4 (1,2)	0	2 (0,6)	0
Péritonite	7 (2,1)	6 (1,8)	0	0
Pharyngite	4 (1,2)	0	2 (0,6)	0
Pneumonie	10 (3,1)	5 (1,5)	7 (2,1)	5 (1,5)
Rhinite	4 (1,2)	0	1 (0,3)	0
Sepsis	5 (1,5)	5 (1,5)	2 (0,6)	2 (0,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	15 (4,6)	1 (0,3)	10 (3,0)	0
Infection des voies urinaires	19 (5,8)	1 (0,3)	12 (3,6)	2 (0,6)
Lésions, intoxications et complications d'interventions				
Réaction liée à la perfusion	14 (4,3)	1 (0,3)	8 (2,4)	0
Investigations				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	20 (6,1)	4 (1,2)	18 (5,5)	3 (0,9)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	27 (8,3)	6 (1,8)	17 (5,2)	5 (1,5)
Hausse du taux sanguin d'albumine	5 (1,5)	0	3 (0,9)	1 (0,3)
Hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines	15 (4,6)	4 (1,2)	15 (4,6)	6 (1,8)
Hausse du taux sanguin de bilirubine	16 (4,9)	3 (0,9)	11 (3,3)	5 (1,5)
Hausse du taux sanguin de créatinine	14 (4,3)	2 (0,6)	8 (2,4)	2 (0,6)
Hausse du taux sanguin de lactate-déshydrogénase	6 (1,8)	1 (0,3)	7 (2,1)	1 (0,3)
Hausse du taux sanguin de potassium	4 (1,2)	0	1 (0,3)	0
Élévation de la tension artérielle	5 (1,5)	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Hausse du taux de protéine C-réactive	10 (3,1)	2 (0,6)	6 (1,8)	1 (0,3)
Détérioration de l'indice fonctionnel ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)	7 (2,1)	3 (0,9)	4 (1,2)	3 (0,9)
Diminution de la fraction d'éjection	5 (1,5)	2 (0,6)	3 (0,9)	1 (0,3)
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	4 (1,2)	0	2 (0,6)	0
Hausse du taux de gamma-	11 (3,4)	3 (0,9)	6 (1,8)	3 (0,9)

Système organique Terme privilégié	CYRAMZA + MSS N = 327		Placebo + MSS N = 329	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
glutamyltransférase				
Baisse du taux de protéines totales	7 (2,1)	0	1 (0,3)	0
Perte de poids	45 (13,8)	6 (1,8)	49 (14,9)	4 (1,2)
Gain de poids	13 (4,0)	2 (0,6)	11 (3,3)	2 (0,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Cachexie	3 (0,9)	2 (0,6)	12 (3,6)	5 (1,5)
Diminution de l'appétit	131 (40,1)	10 (3,1)	105 (31,9)	13 (4,0)
Déshydratation	15 (4,6)	9 (2,8)	13 (4,0)	8 (2,4)
Hyperglycémie	8 (2,4)	3 (0,9)	10 (3,0)	5 (1,5)
Hyperkaliémie	10 (3,1)	5 (1,5)	11 (3,3)	2 (0,6)
Hyperuricémie	5 (1,5)	1 (0,3)	5 (1,5)	0
Hypoalbuminémie	31 (9,5)	4 (1,2)	13 (4,0)	2 (0,6)
Hypocalcémie	11 (3,4)	0	5 (1,5)	1 (0,3)
Hypoglycémie	4 (1,2)	0	2 (0,6)	1 (0,3)
Hypokaliémie	14 (4,3)	6 (1,8)	15 (4,6)	5 (1,5)
Hypomagnésémie	10 (3,1)	1 (0,3)	6 (1,8)	0
Hyponatrémie	19 (5,8)	11 (3,4)	9 (2,7)	4 (1,2)
Hypophosphatémie	8 (2,4)	4 (1,2)	7 (2,1)	4 (1,2)
Hypoprotéinémie	5 (1,5)	0	3 (0,9)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	29 (8,9)	1 (0,3)	20 (6,1)	1 (0,3)
Dorsalgie	39 (11,9)	4 (1,2)	40 (12,2)	5 (1,5)
Douleur osseuse	4 (1,2)	0	7 (2,1)	0
Douleur au flanc	4 (1,2)	0	4 (1,2)	1 (0,3)
Œdème articulaire	4 (1,2)	0	2 (0,6)	0
Spasmes musculaires	5 (1,5)	0	5 (1,5)	0
Faiblesse musculaire	5 (1,5)	1 (0,3)	5 (1,5)	3 (0,9)
Douleur thoracique d'origine musculosquelettique	11 (3,4)	0	4 (1,2)	0
Douleur musculosquelettique	5 (1,5)	1 (0,3)	6 (1,8)	1 (0,3)
Myalgie	34 (10,4)	0	33 (10,0)	1 (0,3)
Cervicalgie	5 (1,5)	0	3 (0,9)	0
Douleur aux mains et aux pieds	19 (5,8)	0	10 (3,0)	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)				
Douleur cancéreuse	7 (2,1)	1 (0,3)	7 (2,1)	2 (0,6)
Évolution d'un néoplasme malin	52 (15,9)	47 (14,4)	60 (18,2)	59 (17,9)
Douleur due à une tumeur	4 (1,2)	0	4 (1,2)	1 (0,3)
Affections du système nerveux				
Étourdissements	19 (5,8)	1 (0,3)	13 (4,0)	0
Dysgueusie	29 (8,9)	0	21 (6,4)	0

Système organique Terme privilégié	CYRAMZA + MSS N = 327		Placebo + MSS N = 329	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Céphalées	32 (9,8)	0	22 (6,7)	1 (0,3)
Hypoesthésie	10 (3,1)	1 (0,3)	8 (2,4)	0
Léthargie	5 (1,5)	1 (0,3)	5 (1,5)	0
Neuropathie périphérique	47 (14,4)	10 (3,1)	30 (9,1)	7 (2,1)
Neurotoxicité	9 (2,8)	3 (0,9)	3 (0,9)	0
Paresthésie	24 (7,3)	6 (1,8)	25 (7,6)	1 (0,3)
Neuropathie sensitive périphérique	57 (17,4)	6 (1,8)	36 (10,9)	3 (0,9)
Polyneuropathie	18 (5,5)	4 (1,2)	22 (6,7)	4 (1,2)
Somnolence	4 (1,2)	0	2 (0,6)	0
Affections psychiatriques				
Anxiété	7 (2,1)	0	9 (2,7)	0
Dépression	8 (2,4)	1 (0,3)	7 (2,1)	0
Insomnie	30 (9,2)	0	26 (7,9)	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Dysurie	3 (0,9)	0	4 (1,2)	0
Hématurie	16 (4,9)	0	11 (3,3)	0
Hydronéphrose	6 (1,8)	1 (0,3)	3 (0,9)	1 (0,3)
Protéinurie	54 (16,5)	4 (1,2)	20 (6,1)	0
Insuffisance rénale aiguë	1 (0,3)	1 (0,3)	5 (1,5)	3 (0,9)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	40 (12,2)	0	25 (7,6)	0
Dysphonie	17 (5,2)	1 (0,3)	9 (2,7)	0
Dyspnée	42 (12,8)	8 (2,4)	31 (9,4)	2 (0,6)
Épistaxis	100 (30,6)	0	23 (7,0)	0
Hémoptysie	7 (2,1)	1 (0,3)	3 (0,9)	0
Hoquet	9 (2,8)	0	11 (3,3)	0
Maladie pulmonaire interstitielle	0	0	4 (1,2)	2 (0,6)
Douleur oropharyngée	15 (4,6)	0	10 (3,0)	0
Épanchement pleural	13 (4,0)	4 (1,2)	6 (1,8)	4 (1,2)
Pneumonite	4 (1,2)	1 (0,3)	2 (0,6)	0
Toux productive	13 (4,0)	0	9 (2,7)	0
Embolie pulmonaire	4 (1,2)	4 (1,2)	11 (3,3)	10 (3,0)
Rhinorrhée	13 (4,0)	0	9 (2,7)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Acné	6 (1,8)	0	2 (0,6)	0
Alopécie	107 (32,7)	0	127 (38,6)	1 (0,3)
Dermatite acnéiforme	10 (3,1)	0	7 (2,1)	0
Peau sèche	25 (7,6)	0	10 (3,0)	1 (0,3)
Érythème	7 (2,1)	1 (0,3)	4 (1,2)	0
Décoloration des ongles	6 (1,8)	0	2 (0,6)	0

Système organique Terme privilégié	CYRAMZA + MSS N = 327		Placebo + MSS N = 329	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Trouble unguéal	13 (4,0)	0	5 (1,5)	0
Sueurs nocturnes	4 (1,2)	0	3 (0,9)	0
Onychomadèse	5 (1,5)	0	1 (0,3)	0
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	4 (1,2)	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)
Prurit	21 (6,4)	1 (0,3)	11 (3,3)	0
Éruption cutanée	35 (10,7)	0	26 (7,9)	0
Éruption cutanée maculopapuleuse	8 (2,4)	0	1 (0,3)	0
Affections vasculaires				
Thrombose veineuse profonde	5 (1,5)	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,3)
Bouffées vasomotrices	8 (2,4)	0	3 (0,9)	0
Hémorragie	4 (1,2)	0	0	0
Bouffées de chaleur	3 (0,9)	0	10 (3,0)	0
Hypertension	78 (23,9)	46 (14,1)	16 (4,9)	8 (2,4)
Hypotension	10 (3,1)	4 (1,2)	8 (2,4)	2 (0,6)

Remarque : Un patient était compté une fois seulement pour chaque catégorie.

Les événements de grades manquants sont classés comme étant de Tous grades.

Les effets indésirables ont été codifiés selon MedDRA, version 16.0.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)

Aucun effet indésirable cliniquement important n'a été signalé chez moins de 1 % des patients traités par CYRAMZA en plus du paclitaxel pendant l'étude RAINBOW.

Conclusions après la mise sur le marché

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été notés après la commercialisation de CYRAMZA. Comme ces réactions sont déclarées volontairement par une population de patients de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable.

Troubles du sang et du système lymphatique : Microangiopathie thrombotique

Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées : Hémangiome

Troubles du système nerveux : Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dysphonie

Troubles vasculaires : Dissections, ruptures et anévrismes artériels (notamment de l'aorte)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Paclitaxel : Aucune interaction pharmacocinétique médicament-médicament n'a été observée entre CYRAMZA et le paclitaxel. La pharmacocinétique du paclitaxel n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de CYRAMZA, et la pharmacocinétique de CYRAMZA n'a pas été modifiée par l'administration concomitante du paclitaxel.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le récepteur 2 du VEGF (VEGFR-2) est le médiateur clé de l'angiogenèse induite par le VEGF. CYRAMZA (ramucirumab) est un anticorps monoclonal recombinant de type immunoglobuline G1 (IgG1) ciblé sur le récepteur humain qui se lie spécifiquement au VEGFR-2 et bloque la liaison du VEGF-A, du VEGF-C et du VEGF-D. Ainsi, CYRAMZA inhibe l'activation stimulée par le ligand du VEGFR-2 et de ses composants de signalisation en aval, dont les protéines kinases activées par des mitogènes p44/p42, ce qui neutralise la prolifération induite par le ligand et la migration des cellules endothéliales humaines. Le ramucirumab a inhibé l'angiogenèse dans un modèle animal *in vivo*.

10.2 Pharmacodynamie

Le ramucirumab n'a pas de réactivité croisée avec le VEGFR-2 murin. Par conséquent, le ramucirumab ne peut être évalué par des modèles tumoraux murins dans lesquels le système vasculaire hôte doit être ciblé. C'est pourquoi des études *in vivo* ont été réalisées avec un anticorps substitut aux fins de « démonstration de principe » pour le ramucirumab, soit le DC101, un antagoniste du rat dirigé contre le VEGFR-2 murin. Ces études précliniques ont été essentielles pour modéliser l'efficacité potentielle du ramucirumab contre plusieurs types de tumeurs (dont le cancer de l'estomac, du foie, colorectal, du poumon et du sein), définir sa possible utilisation concomitante avec la chimiothérapie et démontrer son probable mode d'action antiangiogénique *in vivo*.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du ramucirumab a été évaluée au cours d'une étude de phase I menée chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique avancé. Les paramètres pharmacocinétiques du ramucirumab après l'administration d'une dose unique de 8 mg/kg de ramucirumab en perfusion intraveineuse sont résumés au tableau 7.

Tableau 7 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du ramucirumab chez les patients atteints d'un cancer gastrique

N = 6	C _{max} (µg/mL)	t _½ (jours)	ASC _{0-∞} (µg·jour/mL)	CL (L/h)	Vd (L)
Dose unique Moyenne géométrique (% CV)^a	171 (26)	7,56 ^b (5,74-9,36)	1420 ^c	0,0166 ^c	3,27 ^c

Abréviations : ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps; ASC_(0-∞) = ASC à partir du temps 0 extrapolée à l'infini; C_{max} = concentration sérique maximale observée; CV = coefficient de variation; t_½ = demi-vie d'élimination apparente.

N_{PC} = nombre de patients pour qui les paramètres pharmacocinétiques sont valides.

a Moyenne géométrique (plage) présentée pour t_½.

b N_{PC} = 4.

c N_{PC} = 1.

Avec un schéma posologique de 8 mg/kg de ramucirumab (employé seul) toutes les 2 semaines, les moyennes géométriques de la C_{min} du ramucirumab ont été de 49,5 µg/mL (plage de 6,3 à 228 µg/mL) et de 74,4 µg/mL (plage de 13,8 à 234 µg/mL) avant l'administration de la quatrième et de la septième dose, respectivement, dans le sang des patients atteints d'un cancer gastrique avancé.

Absorption

CYRAMZA est réservé à l'administration par voie intraveineuse.

Distribution

Selon une approche de pharmacocinétique de population (PCpop), le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre pour le ramucirumab a été de 5,5 L.

Élimination

Selon la PCpop, la clairance moyenne du ramucirumab a été de 0,014 L/h et la demi-vie moyenne, de 15 jours.

Populations et états pathologiques particuliers

L'analyse de PCpop semble indiquer que l'âge, le sexe, le poids et la race n'ont pas eu d'effet cliniquement important décelable sur la pharmacocinétique du ramucirumab.

- **Enfants** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.
- **Personnes âgées** : D'après les résultats de l'analyse de PCpop, il n'y a eu aucune différence d'exposition au ramucirumab entre les patients de 65 ans ou plus et les moins de 65 ans.
- **Insuffisance hépatique** : Il n'y a pas eu d'études en bonne et due forme visant à évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du ramucirumab.
- **Insuffisance rénale** : Il n'y a pas eu d'études en bonne et due forme visant à évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du ramucirumab. D'après les résultats de l'analyse de PCpop, l'exposition au ramucirumab chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine calculée [ClCr] ≥ 60 et < 90 mL/min) ou

modérée (ClCr \geq 30 et $<$ 60 mL/min) a été à peu près la même que chez les patients ayant une fonction rénale normale (ClCr \geq 90 mL/min). Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (ClCr $<$ 30 mL/min).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les fioles doivent être conservées au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F) jusqu'au moment de l'utilisation. Conserver les fioles dans l'emballage afin de les protéger de la lumière. NE PAS CONGELER NI AGITER la fiole. La durée de conservation est de 24 mois lorsque les fioles sont conservées au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F) dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

La stabilité chimique et physique de la solution à perfuser de CYRAMZA (ramucirumab) a été établie pour une période d'au plus 24 heures à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F), ou de 4 heures à la température ambiante (au-dessous de 30 °C [86 °F]). NE PAS CONGELER NI AGITER la solution à perfuser de CYRAMZA.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tout produit médicinal inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Ramucirumab

Nom chimique : Immunoglobuline G1, anti-(domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain [VEGFR-2]) (chaîne γ de l'anticorps monoclonal humain IMC-1121B), disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain IMC-1121B, dimère

Immunoglobuline G1, anti-(récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain (récepteur contenant le domaine d'insertion de kinase (KDR), anticorps monoclonal humain IMC-1121B [125-leucine(CH1⁹-F>L)]chaîne lourde γ 1 (219-214'), disulfure avec la chaîne légère κ de l'anticorps monoclonal humain IMC-1121B (225-225":228-228")-bis(disulfure)

Masse moléculaire : La masse moléculaire moyenne du ramucirumab dans la forme prédominante de glycosylation liée à l'azote est de 147 kDa.

Structure : Le ramucirumab est un anticorps monoclonal humain composé de 2 molécules à chaîne lourde (chaîne γ 1) comprenant chacune 446 résidus d'acides aminés et de 2 molécules à chaîne légère (chaîne κ) comprenant chacune 214 résidus d'acides aminés. L'anticorps contient un site de glycosylation lié à l'azote conservé dans chaque chaîne lourde, dans la région Fc.

Propriétés physicochimiques : Liquide clair à légèrement opalescent et incolore à jaune pâle. Le pH de la solution est de 5,7 à 6,3. L'osmolalité se situe entre 250 et 320 mOsm/kg.

Caractéristiques du produit :

Le ramucirumab est produit dans des cellules mammaliennes NS0 obtenues par génie génétique.

Le ramucirumab sous forme de médicament est une solution stérile pour perfusion intraveineuse, sans agent de conservation, formulée en solution aqueuse à une concentration de 10 mg/mL. Le tampon contient 10 mM d'histidine, 75 mM de chlorure de sodium, 133 mM de glycine et 0,01 % de polysorbate 80.

Tous les excipients employés dans la fabrication de la forme médicamenteuse de ramucirumab sont de grade officinal.

Les excipients utilisés dans le ramucirumab sous forme de médicament ne sont d'origine ni humaine ni animale.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Cancer gastrique – Monothérapie (REGARD)

L'innocuité et l'efficacité de CYRAMZA (ramucirumab) ont été évaluées chez des patients atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) au stade avancé ayant évolué pendant ou après un traitement de première intention à base de platine ou de fluoropyrimidine (étude REGARD).

Tableau 8 – Résumé de la conception de l'essai et des caractéristiques démographiques des patients de l'étude REGARD

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
REGARD	Essai multicentrique international contrôlé par placebo, à répartition aléatoire (2:1) et à double insu	Solution de CYRAMZA à 8 mg/kg ou de placebo, par voie intraveineuse toutes les 2 semaines	CYRAMZA (N = 238) Placebo (N = 117)	Groupe CYRAMZA Âge médian : 60 ans (30-86) Groupe placebo Âge médian : 60 ans (24-87)	Groupe CYRAMZA Hommes (169) Femmes (69) Groupe placebo Hommes (79) Femmes (38)

Étude à répartition aléatoire

REGARD était une étude multicentrique internationale de phase III, à répartition aléatoire et à double insu visant à comparer CYRAMZA en plus des meilleurs soins de soutien (MSS) au placebo en plus des MSS chez 355 patients (répartis au hasard selon un rapport 2:1) atteints d'un cancer gastrique au stade local avancé ou métastatique (y compris l'adénocarcinome de la JGO) qui avaient déjà été traités par une chimiothérapie à base de platine ou de fluoropyrimidine. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG), et les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie sans évolution de la maladie (SSÉ) et le taux de SSÉ après 12 semaines. Les patients devaient avoir connu une évolution de leur maladie soit dans les 4 mois suivant la dernière dose du traitement de première intention pour un cancer au stade local avancé ou métastatique, soit dans les 6 mois suivant la dernière dose du traitement adjuvant. Les patients devaient aussi avoir un indice fonctionnel (IF) ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou de 1. Les patients ont reçu une solution de CYRAMZA à 8 mg/kg (n = 238) ou de placebo (n = 117) en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la perte de poids dans les 3 mois précédents ($\geq 10\%$ ou $< 10\%$), la région géographique et le siège de la tumeur primitive (cancer gastrique ou adénocarcinome de la JGO).

Les données démographiques et les caractéristiques initiales étaient similaires dans les groupes de traitement (tableau 9). Les patients avaient vu leur maladie évoluer pendant ou après un traitement de première intention (85,1 %), un traitement adjuvant seulement (14,4 %) ou un traitement néoadjuvant seulement (0,6 %). La chimiothérapie antérieure pour le cancer gastrique consistait en un traitement d'association à base de platine et de fluoropyrimidine

(81,1 %), en un traitement à base de fluoropyrimidine sans platine (14,9 %) ou en un traitement à base de platine sans fluoropyrimidine (3,7 %).

Tableau 9 – Données démographiques, caractéristiques initiales des patients et caractéristiques de la maladie avant le traitement
Population en intention de traiter; étude REGARD

	Variable	CYRAMZA + MSS N = 238	Placebo + MSS N = 117	Total N = 355
Données démographiques et caractéristiques initiales des patients				
Sexe n (%)	Hommes	169 (71,0)	79 (67,5)	248 (69,9)
	Femmes	69 (29,0)	38 (32,5)	107 (30,1)
Âge (années)	Âge médian (plage)	60,0 (30-86)	60,0 (24-87)	60,0 (24-87)
Groupe d'âge n (%)	Âge < 65 ans	156 (65,5)	71 (60,7)	227 (63,9)
	Âge ≥ 65 ans	82 (34,5)	46 (39,3)	128 (36,1)
Race n (%)	Blanche	181 (76,1)	91 (77,8)	272 (76,6)
	Asiatique	39 (16,4)	17 (14,5)	56 (15,8)
	Noire	4 (1,7)	2 (1,7)	6 (1,7)
	Autre	14 (5,9)	7 (6,0)	21 (5,9)
IF ECOG n (%)	0	67 (28,2)	31 (26,5)	98 (27,6)
	1	171 (71,8)	85 (72,6)	256 (72,1)
	2	0 (0,0)	1 (0,9) ^a	1 (0,3) ^a
Caractéristiques de la maladie avant le traitement				
Maladie mesurable n (%)	Oui	218 (91,6)	106 (90,6)	324 (91,3)
	Non	20 (8,4)	11 (9,4)	31 (8,7)
Histologie n (%)	Intestinale	52 (21,8)	35 (29,9)	87 (24,5)
	Diffuse	96 (40,3)	44 (37,6)	140 (39,4)
	Indéterminée/non disponible	90 (37,8)	38 (32,5)	128 (36,1)
Tumeur primitive présente n (%)	Oui	174 (73,1)	86 (73,5)	260 (73,2)
	Non	64 (26,9)	31 (26,5)	95 (26,8)
Foyer de métastases n (%)	Péritoine	64 (26,9)	45 (38,5)	109 (30,7)
	Foie	104 (43,7)	56 (47,9)	160 (45,1)
Nombre de foyers métastatiques	0	4 (1,7)	2 (1,7)	6 (1,7)
	1	72 (30,3)	24 (20,5)	96 (27,0)
	2	87 (36,6)	45 (38,5)	132 (37,2)
	≥ 3	75 (31,5)	46 (39,3)	121 (34,1)
Intervalle sans évolution au cours du traitement précédent n (%)	< 6 mois	154 (64,7)	83 (70,9)	237 (66,8)
	≥ 6 mois	81 (34,0)	34 (29,1)	115 (32,4)
	Donnée manquante	3 (1,3)	0 (0,0)	3 (0,8)

Abréviations : IF ECOG = indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group*; N = nombre de patients soumis à la répartition aléatoire; n = nombre de patients dans la catégorie.

^a Patient soumis à la répartition aléatoire à l'encontre du critère d'admission 9.

Les patients ont reçu une médiane de 4 doses (plage de 1 à 34) de CYRAMZA ou de 3 doses (plage de 1 à 30) de placebo, la durée médiane du traitement ayant été de 8 semaines ou de 6 semaines, respectivement. L'intensité relative médiane de la dose de CYRAMZA a été de 99,6 %. La proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison d'effets indésirables a été de 11 % dans le groupe CYRAMZA et de 6 % dans le groupe placebo.

La survie globale s'est améliorée de façon statistiquement significative chez les patients traités par CYRAMZA comparativement aux patients sous placebo (rapport des risques : 0,776; IC à 95 % : 0,603 à 0,998; $p = 0,0473$), correspondant à une réduction de 22 % du risque de décès et à une prolongation de la survie médiane à 5,2 mois pour CYRAMZA comparativement à 3,8 mois pour le placebo.

La survie sans évolution s'est améliorée de façon statistiquement significative chez les patients traités par CYRAMZA comparativement aux patients sous placebo (rapport des risques : 0,483; IC à 95 % : 0,376 à 0,620; $p < 0,0001$), correspondant à une réduction de 52 % du risque d'évolution ou de décès et à une prolongation de la SSÉ médiane à 2,1 mois pour CYRAMZA comparativement à 1,3 mois pour le placebo. Les résultats sur l'efficacité sont présentés au tableau 10.

Tableau 10 – Résumé des données sur l'efficacité – Population en intention de traiter

	CYRAMZA + MSS N = 238	Placebo + MSS N = 117
Survie globale		
Médiane – mois (IC à 95 %)	5,2 (4,4 à 5,7)	3,8 (2,8 à 4,7)
Rapport des risques (IC à 95 %)	0,776 (0,603 à 0,998)	
Valeur p (test de Mantel-Haenzel stratifié)	0,0473	
Survie sans évolution		
Médiane – mois (IC à 95 %)	2,1 (1,5 à 2,7)	1,3 (1,3 à 1,4)
Rapport des risques (IC à 95 %)	0,483 (0,376 à 0,620)	
Valeur p (test de Mantel-Haenzel stratifié)	< 0,0001	
Taux de SSÉ après 12 semaines, %	40,1	15,8
Taux de réponse objective (RC + RP)*		
Taux – pourcentage	3,4	2,6

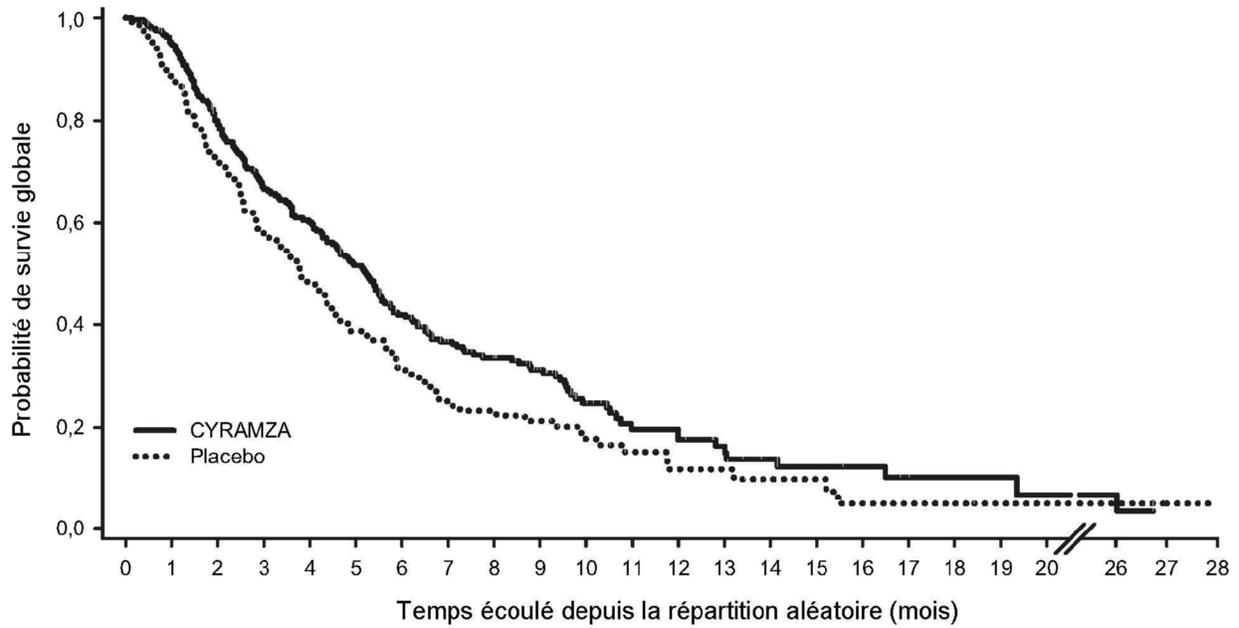
Abréviations : IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; RP : réponse partielle; SSÉ = survie sans évolution

Les analyses principales de la survie globale et de la survie sans évolution ont été stratifiées suivant les strates définies pour la répartition aléatoire (perte de poids dans les 3 mois précédents, siège de la tumeur primitive et région géographique).

Une stratégie d'admissibilité des éléments probants a été utilisée pour contrôler l'erreur globale de type I à 0,05 (test bilatéral) pour l'analyse de la survie globale (critère d'évaluation principal) et de la SSÉ (critère d'évaluation secondaire). L'analyse de la SSÉ était considérée comme inférentielle seulement si le test pour la survie globale (critère d'évaluation principal) était significatif.

* Selon les évaluations de la tumeur effectuées par le chercheur.

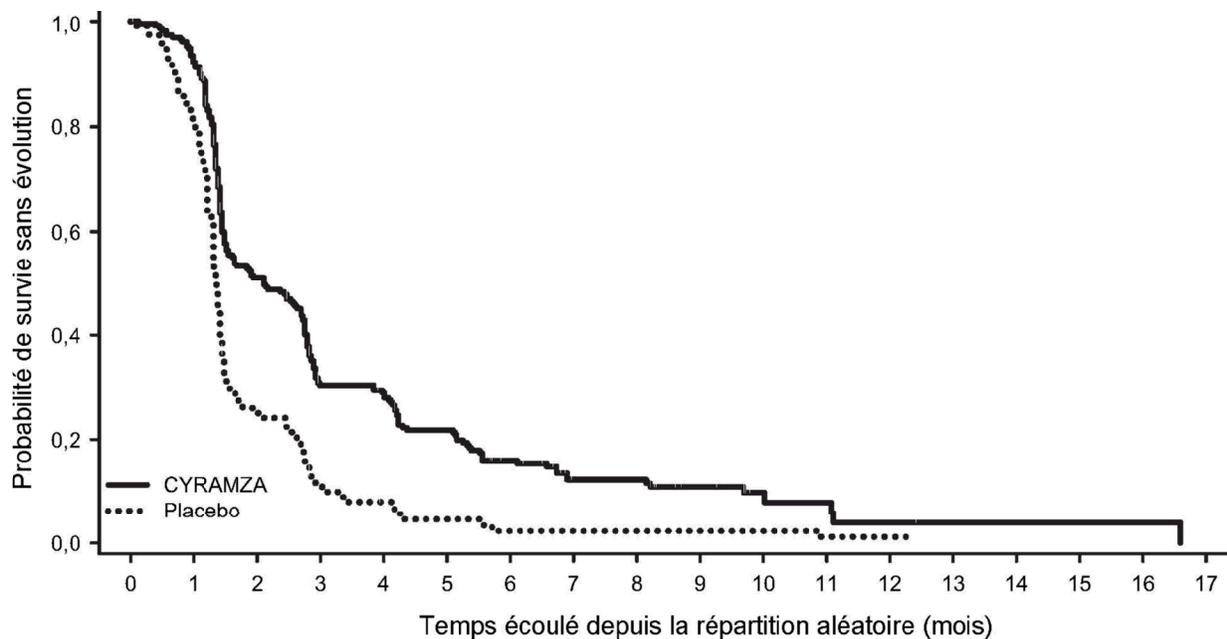
Les figures 1 et 2 illustrent les courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale et la survie sans évolution, respectivement, dans la population en intention de traiter.



Nombre de patients à risque

CYRAMZA	238	154	92	49	17	7	3	0	0
Placebo	117	66	34	20	7	4	2	1	0

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale avec CYRAMZA et le placebo au cours de l'étude REGARD



Nombre de patients à risque

CYRAMZA	238	213	113	65	61	45	30	18	18	11	5	4	2	1	1	1	1	0
Placebo	117	92	27	11	7	4	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans évolution avec CYRAMZA et le placebo au cours de l'étude REGARD

Cancer gastrique – Traitement d'association avec le paclitaxel (RAINBOW)

L'innocuité et l'efficacité de CYRAMZA en association avec le paclitaxel ont été évaluées chez des patients atteints d'un cancer gastrique au stade local avancé ou métastatique (y compris un adénocarcinome de la JGO) après une chimiothérapie à base de platine et de fluoropyrimidine, avec ou sans anthracycline (étude RAINBOW).

Tableau 11 – Résumé de la conception de l'essai et des caractéristiques démographiques des patients de l'étude RAINBOW

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe (nombre)
RAINBOW	Essai multicentrique international contrôlé par placebo, à répartition aléatoire (1:1) et à double insu	Solution de CYRAMZA à 8 mg/kg ou de placebo par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (jours 1 et 15) plus paclitaxel à 80 mg/m ² par perfusion intraveineuse les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours	CYRAMZA + paclitaxel (N = 330) Placebo + paclitaxel (N = 335)	Groupe CYRAMZA + paclitaxel Âge médian : 61 ans (25-83) Groupe placebo + paclitaxel Âge médian : 61 ans (24-84)	Groupe CYRAMZA + paclitaxel Hommes (229) Femmes (101) Groupe placebo + paclitaxel Hommes (243) Femmes (92)

Essai à répartition aléatoire

RAINBOW était une étude multicentrique internationale de phase III, à répartition aléatoire et à double insu visant à comparer CYRAMZA plus le paclitaxel au placebo plus le paclitaxel chez 655 patients (répartis au hasard selon un rapport 1:1) atteints d'un cancer gastrique au stade local avancé ou métastatique (y compris l'adénocarcinome de la JGO) qui avaient déjà été traités par une chimiothérapie à base de platine et de fluoropyrimidine, avec ou sans anthracycline. Le critère d'évaluation principal était la survie globale, et les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie sans évolution et le taux de réponse globale. Les patients devaient avoir connu une évolution de leur maladie au cours d'un traitement de première intention ou dans les 4 mois suivant la dernière dose de ce traitement. Les patients devaient aussi avoir un IF ECOG de 0 ou de 1. Les patients ont reçu une solution de CYRAMZA à 8 mg/kg (n = 330) ou de placebo (n = 335) en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (les jours 1 et 15) d'un cycle de 28 jours. Le paclitaxel à 80 mg/m² a été administré par perfusion intraveineuse les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la région géographique, le délai jusqu'à l'évolution après le début du traitement de première intention (< 6 mois et ≥ 6 mois) et la mesurabilité de la maladie.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales étaient similaires dans les groupes de traitement (tableau 11). Chez les deux tiers des patients, l'évolution de la maladie est survenue pendant le traitement de première intention (66,8 %). Chez la majorité des patients (76,1 %), la maladie avait évolué dans les 6 mois suivant le début du traitement de première intention. La chimiothérapie antérieure pour le cancer gastrique consistait en un traitement d'association à base de platine et de fluoropyrimidine sans anthracycline (75,0 %) ou en un traitement d'association à base de platine et de fluoropyrimidine avec anthracycline (24,5 %).

Tableau 12 – Données démographiques, caractéristiques initiales des patients et caractéristiques de la maladie avant le traitement
Population en intention de traiter; étude RAINBOW

	Variable	CYRAMZA + paclitaxel N = 330 n (%)	Placebo + paclitaxel N = 335 n (%)	Total N = 665 n (%)
Données démographiques et caractéristiques initiales des patients				
Sexe n (%)	Hommes	229 (69,4)	243 (72,5)	472 (71,0)
	Femmes	101 (30,6)	92 (27,5)	193 (29,0)
Âge (années)	Âge médian (plage)	61 (25-83)	61 (24-84)	61 (24-84)
Groupe d'âge n (%)	Âge < 65 ans	204 (61,8)	212 (63,3)	416 (62,6)
	Âge ≥ 65 ans	126 (38,2)	123 (36,7)	249 (37,4)
Race n (%)	Blanche	208 (63,0)	199 (59,4)	407 (61,2)
	Asiatique	110 (33,3)	121 (36,1)	231 (34,7)
	Noire	6 (1,8)	6 (1,8)	12 (1,8)
	Autre	6 (1,8)	9 (2,7)	15 (2,4)
IF ECOG n (%)	0	117 (35,5)	144 (43,0)	261 (39,2)
	1	213 (64,5)	191 (57,0)	404 (60,8)
Caractéristiques de la maladie avant le traitement				
Sous-type histologique	Intestinal	145 (43,9)	135 (40,3)	280 (42,1)
	Diffus	115 (34,8)	133 (39,7)	248 (37,3)
	Mixte	21 (6,4)	14 (4,2)	35 (5,3)
	Inconnu/ Donnée manquante	49 (14,8)	53 (15,8)	102 (15,3)
Grade	Bien différencié	28 (8,5)	22 (6,6)	50 (7,5)
	Moyennement différencié	96 (29,1)	106 (31,6)	202 (30,4)
	Peu différencié	186 (56,4)	186 (55,5)	372 (55,9)
	Inconnu/ Donnée manquante	20 (6,1)	21 (6,3)	41 (6,2)
Siège de la tumeur primitive	Estomac	264 (80,0)	264 (78,8)	528 (79,4)
	JGO	66 (20,0)	71 (21,2)	137 (20,6)
Tumeur primitive présente	Oui	209 (63,3)	209 (62,4)	418 (62,9)
	Non	121 (36,7)	126 (37,6)	247 (37,1)
Étendue de la maladie	Stade métastatique	324 (98,2)	324 (96,7)	648 (97,4)
	Stade local avancé	6 (1,8)	10 (3,0)	16 (2,4)
Principaux foyers de métastases ^a	Ganglions lymphatiques	215 (65,2)	205 (61,2)	420 (63,2)

	Péritoine	163 (49,4)	152 (45,4)	315 (47,4)
	Foie	150 (45,5)	138 (41,2)	288 (43,3)
	Poumon	77 (23,3)	70 (20,9)	147 (22,1)
Nombre de foyers métastatiques ^b	0 à 2	209 (63,3)	232 (70,3)	441 (66,3)
	≥ 3	121 (36,7)	103 (30,7)	224 (33,7)
Perte de poids dans les 3 mois précédents	≥ 10 %	53 (16,1)	47 (14,0)	100 (15,0)
	< 10 %	277 (83,9)	286 (85,4)	563 (84,7)
	Donnée manquante	0	2 (0,6)	2 (0,3)
Présence d'ascite	Oui	130 (39,4)	107 (31,9)	237 (35,6)
	Non	200 (60,6)	228 (68,1)	428 (64,4)

Abréviations : IF ECOG = indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group*; JGO = jonction gastro-œsophagienne; N = nombre de patients soumis à la répartition aléatoire; n = nombre de patients dans la catégorie.

^a Foyers métastatiques décelés chez au moins 20 % des patients. Plusieurs foyers métastatiques peuvent être inscrits pour un même patient.

^b Établi à partir des pages du formulaire de rapport de cas sur les foyers métastatiques. Les catégories Inconnu et Donnée manquante n'ont pas été prises en compte.

Les patients traités par l'association CYRAMZA-paclitaxel ont reçu une médiane de 9 doses (plage de 1 à 53) de CYRAMZA, la durée médiane de traitement ayant été de 19 semaines. Les patients traités par l'association placebo-paclitaxel ont reçu une médiane de 6 doses (plage de 1 à 46) de placebo, la durée médiane de traitement ayant été de 12 semaines. L'intensité relative médiane de la dose a été de 98,6 % pour CYRAMZA et de 99,6 % pour le placebo. L'intensité relative médiane de la dose de paclitaxel a été de 87,7 % pour le groupe CYRAMZA-paclitaxel et de 93,2 % pour le groupe placebo-paclitaxel. Un traitement anticancéreux à action générale a par la suite été administré à 47,9 % des patients du groupe CYRAMZA-paclitaxel et à 46,0 % des patients du groupe placebo-paclitaxel.

La survie globale s'est améliorée de façon statistiquement significative chez les patients traités par l'association CYRAMZA-paclitaxel comparativement aux patients recevant l'association placebo-paclitaxel (rapport des risques : 0,807; IC à 95 % : 0,678 à 0,962; $p = 0,0169$), correspondant à une réduction de 19 % du risque de décès et à une prolongation de la survie médiane à 9,63 mois pour l'association CYRAMZA-paclitaxel comparativement à 7,36 mois pour l'association placebo-paclitaxel.

La survie sans évolution s'est améliorée de façon statistiquement significative chez les patients recevant l'association CYRAMZA-paclitaxel comparativement aux patients traités par l'association placebo-paclitaxel (rapport des risques : 0,635; IC à 95 % : 0,536 à 0,752; $p < 0,0001$), correspondant à une réduction de 37 % du risque d'évolution ou de décès et à une prolongation de la SSÉ médiane à 4,4 mois pour l'association CYRAMZA-paclitaxel comparativement à 2,9 mois pour l'association placebo-paclitaxel. Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au tableau 13.

Tableau 13 – Résumé des données sur l'efficacité – Population en intention de traiter

	CYRAMZA + paclitaxel N = 330	Placebo + paclitaxel N = 335
Survie globale		
Médiane – mois (IC à 95 %)	9,6 (8,5 à 10,8)	7,4 (6,3 à 8,4)
Rapport des risques (IC à 95 %)	0,807 (0,678 à 0,962)	
Valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenzel stratifié)	0,0169	
Survie sans évolution		
Médiane – mois (IC à 95 %)	4,4 (4,2 à 5,3)	2,9 (2,8 à 3,0)
Rapport des risques (IC à 95 %)	0,635 (0,536 à 0,752)	
Valeur <i>p</i> (test de Mantel-Haenzel stratifié)	< 0,0001	
Taux de réponse objective (RC + RP)*		
Taux – pourcentage	27,9	16,1

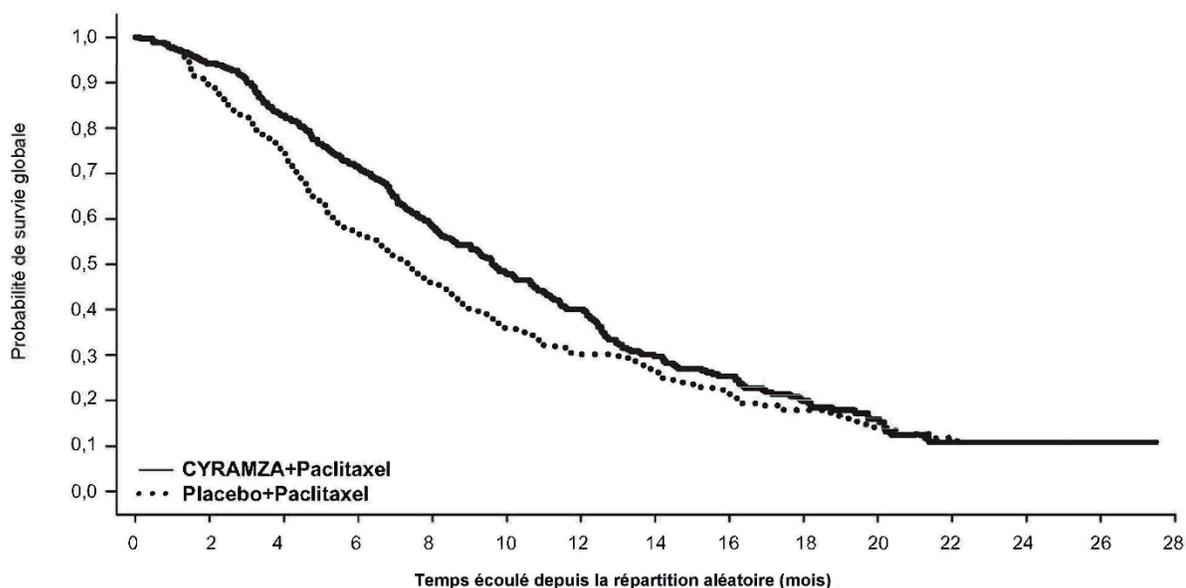
Abréviation : IC = intervalle de confiance; RC = réponse complète; RP = réponse partielle

Les analyses principales de la survie globale et de la survie sans évolution ont été stratifiées suivant les strates définies pour la répartition aléatoire (région géographique, délai jusqu'à l'évolution après le début du traitement de première intention et mesurabilité de la maladie).

Une stratégie d'admissibilité des éléments probants a été utilisée pour contrôler l'erreur globale de type I à 0,05 (test bilatéral) pour l'analyse de la survie globale (critère d'évaluation principal) et de la SSÉ (critère d'évaluation secondaire). L'analyse de la SSÉ était considérée comme inférentielle seulement si le test pour la survie globale (critère d'évaluation principal) était significatif.

* Selon les évaluations des tumeurs effectuées par le chercheur.

Les figures 3 et 4 illustrent les courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale et la survie sans évolution, respectivement, dans la population en intention de traiter.



Nombre de patients à risque

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

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale avec CYRAMZA en plus du paclitaxel et avec le placebo en plus du paclitaxel au cours de l'étude RAINBOW

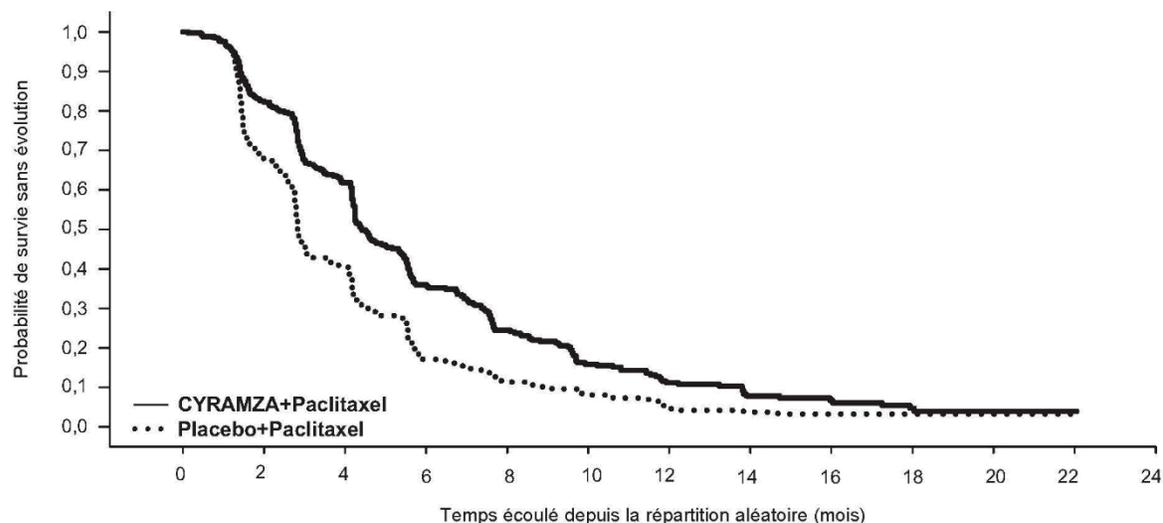


Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans évolution avec CYRAMZA en plus du paclitaxel et avec le placebo en plus du paclitaxel au cours de l'étude RAINBOW

14.3 Immunogénicité

Au cours de 23 études cliniques, des anticorps anti-ramucirumab ont été détectés par dosage immunoenzymatique (épreuve ELISA) pendant le traitement chez 86 (3,0 %) des 2890 patients recevant CYRAMZA. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 14 des 86 patients devenus porteurs d'anticorps anti-ramucirumab pendant le traitement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : L'évaluation non clinique de l'innocuité du ramucirumab a été réalisée chez le macaque de Buffon, qui a été établi comme une espèce appropriée pour les essais de toxicité en raison de la conservation de l'épitope de liaison entre l'être humain et le singe, de l'affinité de liaison du ramucirumab au VEGFR-2, des modes similaires de fixation tissulaire dans un vaste échantillon de tissus d'être humain et de macaque de Buffon au cours d'une étude sur la réactivité croisée entre tissus, conforme aux bonnes pratiques de laboratoire, et de l'absence de réactivité croisée entre le ramucirumab et le VEGFR-2 murin.

Le tableau 14 donne un aperçu du programme de toxicologie non clinique.

Tableau 14 – Aperçu des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Durée d'administration	Doses (mg/kg)
Toxicité de doses répétées	Macaque de Buffon	IV (bolus)	5 semaines (avec phase de rétablissement de 6 semaines)	0, 4, 12, 40 ^a
Toxicité de doses répétées	Macaque de Buffon	IV (perfusion)	Une fois par semaine pendant 12 semaines (animaux sacrifiés aux fins de l'analyse provisoire) ou 39 semaines	0, 5, 16, 50
Cicatrisation des plaies	Macaque de Buffon	IV (perfusion)	Dose unique (période d'observation de 21 jours)	5, 15, 50 ^a
Réactivité croisée entre les tissus	Tissus d'être humain et de macaque de Buffon	Liaison <i>in vitro</i>	1 heure d'incubation à la température ambiante	Conc. de 5 et 0,5 µg/mL

Abréviation : IV = intraveineuse.

^a Plus forte dose sans effet nocif observé (DSENO).

Toxicité d'une dose unique

Aucune étude n'a porté expressément sur la toxicité d'une dose unique de ramucirumab. Cela dit, aucun signe évident de toxicité aiguë n'a été relevé après l'administration du ramucirumab à la plus forte dose d'essai unique de 50 mg/kg ayant fait l'objet d'une évaluation dans l'étude de 39 semaines et dans l'étude sur la cicatrisation des plaies.

Toxicité de doses répétées

Les doses répétées de ramucirumab administrées par voie intraveineuse aux singes pendant un maximum de 5 et de 39 semaines ont été bien tolérées. Les deux études se sont déroulées sans mortalité liée au traitement et sans observations cliniques défavorables, et n'ont fait ressortir aucun effet sur le poids corporel et la consommation d'aliments.

Au cours de l'étude de 5 semaines évaluant la toxicité de doses répétées, l'administration de 4 doses de ramucirumab comprises entre 4 et 40 mg/kg a été bien toléré. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été celle de 40 mg/kg, la plus forte des 4 doses évaluées.

Pendant l'étude de 39 semaines, aucun effet indésirable lié au traitement n'a été constaté après 11 administrations hebdomadaires de ramucirumab à des doses de 5, de 16 et de 50 mg/kg à des macaques de Buffon femelles.

Aucun effet indésirable sur l'un des paramètres toxicologiques évalués, y compris la pathologie clinique, anatomique et microscopique, n'a été attribué au ramucirumab après 11 semaines d'administration dans l'étude de 39 semaines.

Le ramucirumab n'a eu aucun effet sur des résultats cliniques obtenus chez des animaux vivants, dont la mesure de la tension artérielle, les examens électrocardiographiques ou ophtalmologiques et l'immunophénotypage.

Plusieurs effets négatifs sur les paramètres de pathologie clinique se sont manifestés chez les animaux ayant reçu le ramucirumab aux doses de 16 et de 50 mg/kg les jours 183 et 273 de l'étude. Une élévation des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de cholestérol, une baisse des concentrations d'albumine et une perte d'excrétion urinaire de protéines ont été

observées et considérées comme étant secondaires aux altérations microscopiques dans le rein notées à la dernière évaluation (jour 274 de l'étude). À la nécropsie finale, l'examen anatomique macroscopique a mis en évidence des reins pâles (chez 1 femelle ayant reçu la dose de 16 mg/kg et 1 mâle ayant reçu la dose de 50 mg/kg) et des reins de poids accru (aux doses de 16 et de 50 mg/kg). Ces changements étaient en corrélation sur le plan microscopique avec une glomérulonéphrite chez tous les singes ayant reçu par voie intraveineuse 16 ou 50 mg/kg de ramucirumab pendant 39 semaines. La gravité et l'étendue de la glomérulonéphrite étaient de modérée et multifocale à marquée et diffuse. Le grade de glomérulonéphrite était déterminé selon la gravité et l'étendue de la lésion glomérulaire principale. Les changements décelés dans les tubules, les tubes collecteurs et l'interstitium ont été considérés comme étant secondaires à la lésion glomérulaire et, de ce fait, intégrés au diagnostic de glomérulonéphrite.

Étant donné l'importance du VEGF dans la croissance normale des os, des effets indésirables sur ce paramètre étaient attendus avec le traitement par l'anticorps anti-VEGFR-2. La croissance des os a donc été évaluée dans les fémurs et les articulations fémoro-tibiales (et leurs tissus synoviaux) des animaux après 39 semaines de traitement par le ramucirumab. Comme il fallait s'y attendre, les singes ayant reçu 5, 16 ou 50 mg/kg de ramucirumab ont présenté un épaississement et une ostéochondropathie du cartilage de conjugaison du fémur, à toutes les doses. La plus faible dose hebdomadaire évaluée chez le macaque de Buffon équivaut à 1,2 fois la dose recommandée pour le ramucirumab en monothérapie (8 mg/kg toutes les 2 semaines). Il n'y a eu aucun changement microscopique jugé pathologique pour l'articulation fémoro-tibiale et son tissu synovial.

Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé dans les tissus de l'appareil reproducteur des mâles ou des femelles pendant les études de 5 ou de 39 semaines.

Le cartilage de conjugaison et le rein ont été définis comme organes cibles de la toxicité du ramucirumab après son administration hebdomadaire par voie intraveineuse à des singes pendant 39 semaines. Comme aucun effet indésirable lié au traitement n'a été manifeste chez les animaux ayant reçu 11 doses (12 semaines) d'au plus 50 mg/kg de ramucirumab, l'exposition doit être prolongée pour induire ces changements. Les altérations du rein peuvent être surveillées à l'aide des analyses habituelles de pathologie clinique. La réversibilité n'a pas été évaluée au cours de cette étude. Même si la pathologie du cartilage de conjugaison observée à la plus faible dose d'essai (5 mg/kg) était un effet attendu en raison du mode d'action, les conclusions ont été considérées comme étant défavorables. C'est pourquoi la DSENO n'a pas été établie pour une exposition de 39 semaines au ramucirumab.

Cancérogénicité : Aucune étude n'a été menée chez les animaux dans le but d'évaluer le pouvoir carcinogène du ramucirumab.

Génotoxicité : Aucune étude n'a été menée chez les animaux dans le but d'évaluer le pouvoir génotoxique du ramucirumab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucune étude n'a été menée chez les animaux dans le but d'évaluer les effets potentiels du ramucirumab sur la fertilité chez les mâles ou les femelles. Aucun test évaluant la toxicité du ramucirumab sur la reproduction et le développement n'a été mené. Les effets toxiques potentiels du ramucirumab sur le développement et la reproduction ont fait l'objet d'une évaluation scientifique. En résumé, le VEGF est un médiateur clé de l'angiogenèse qui se manifeste à plusieurs stades du cycle de la reproduction chez la femme, de la grossesse et du développement embryofœtal. Il a été démontré que l'interférence avec la signalisation du VEGF au moyen de modèles transgéniques (p. ex., souris à gène inactivé), d'anticorps sans droits de propriété dirigés contre le VEGF ou

ses récepteurs, ou d'anticorps protégés par des droits de propriété dirigés contre le VEGFR-2, bloque l'angiogenèse et le fonctionnement ou le développement de tissus essentiels à la reproduction et au développement chez les mammifères. Par conséquent, l'administration de ramucirumab à des patientes pourrait compromettre le début et le maintien d'une grossesse de même que le développement embryofœtal. Les risques potentiels du ramucirumab sur la reproduction et le développement chez l'être humain peuvent être communiqués adéquatement aux patients et aux prescripteurs dans les renseignements sur le produit basés sur l'information scientifique existante.

Toxicologie particulière :

Tolérance locale

La tolérance locale a été évaluée lors de deux études sur la toxicité de doses répétées menées chez des macaques de Buffon, par des observations cliniques et des analyses d'histopathologie. L'administration du ramucirumab par voie intraveineuse a été bien tolérée, et aucun effet indésirable du traitement au point d'injection n'est ressorti de l'une ou l'autre des études.

Étude sur la fixation tissulaire de l'IMC-1121B-FITC menée avec des tissus humains et simiesques normaux

Pour caractériser le mode de fixation tissulaire du ramucirumab, notamment la fixation cellulaire et tissulaire imprévue, et pour confirmer la pertinence du modèle animal (fondé sur la distribution cible) servant à évaluer l'innocuité du ramucirumab, des chercheurs ont procédé à une étude exhaustive de la réactivité croisée entre les tissus à partir de cryosections de tissus humains et simiesques (macaques de Buffon) normaux. Les données tirées de cette étude indiquent que la réactivité tissulaire du ramucirumab a été similaire dans les tissus humains et les tissus simiesques et, par conséquent, que le macaque de Buffon est un modèle animal approprié pour évaluer la toxicité du ramucirumab. Par ailleurs, ces données ne soulèvent aucune préoccupation majeure, résultant de la liaison spécifique du ramucirumab chez l'humain, qui n'aurait pas été évaluée dans les études de toxicologie chez les singes. La grande découverte de cette étude a été la coloration de l'IMC-1121B-FITC observée dans l'endothélium vasculaire des tissus tant humains que simiesques. Ce profil de coloration concorde avec la distribution de la cible moléculaire du ramucirumab, soit le VEGFR-2, qui est exprimé principalement sur les cellules endothéliales et hématopoïétiques, et surexprimé dans le système vasculaire de la majorité des tumeurs chez l'humain.

Cicatrisation des plaies

Comme il est probable qu'un antagoniste du VEGFR-2, en raison de son mode d'action, entraîne des troubles de la cicatrisation des plaies, l'effet du ramucirumab à cet égard a été évalué dans un modèle de plaie créée par incision chez des macaques de Buffon ayant reçu une dose unique (0, 5, 15 ou 50 mg/kg) par voie intraveineuse. Les concentrations sériques de ramucirumab ont été déterminées pour caractériser la relation exposition:réponse pour les troubles de la cicatrisation des plaies. Aucune altération clinique ou histologique de la cicatrisation des plaies par le ramucirumab n'a été relevée dans ce modèle.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **CYRAMZA**[®]

Ramucirumab pour injection intraveineuse

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CYRAMZA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CYRAMZA**.

Mises en garde et précautions importantes

- Ce médicament augmente le risque de saignement grave, y compris de saignement grave dans votre estomac ou votre intestin.
- Ce médicament augmente le risque de perforation dans votre estomac ou votre intestin. Dans certains cas, une telle perforation peut entraîner la mort.
- Consultez votre professionnel de la santé avant de subir une intervention chirurgicale, et arrêtez le traitement si vous avez une plaie qui tarde à guérir.

Pourquoi **CYRAMZA** est-il utilisé?

- **CYRAMZA** est un médicament ciblé contre le cancer qui sert à traiter le cancer de l'estomac (aussi appelé cancer gastrique) et le cancer de la jonction gastro-œsophagienne (partie du tube digestif qui est juste au-dessus de l'estomac) au stade avancé, et qui peut être employé seul ou combiné au paclitaxel (un autre médicament contre le cancer), chez les adultes dont la maladie a évolué même après une chimiothérapie.

Comment **CYRAMZA** agit-il?

CYRAMZA est un antagoniste du récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF, de l'anglais *vascular endothelial growth factor*) qui appartient à un groupe de substances biologiques appelées anticorps monoclonaux. Pour pouvoir se développer, les tumeurs ont besoin d'oxygène et d'éléments nutritifs qui leur sont fournis par le sang. Lorsqu'elles grossissent, les tumeurs ont besoin de plus grandes quantités d'oxygène et d'éléments nutritifs et les obtiennent en induisant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce processus est appelé angiogenèse. **CYRAMZA** agit en bloquant l'angiogenèse et aide à priver la tumeur d'oxygène et d'autres éléments nutritifs. **CYRAMZA** n'est pas une chimiothérapie; il est considéré comme un traitement antiangiogénique biologique.

Quels sont les ingrédients dans **CYRAMZA**?

Ingrédients médicinaux : ramucirumab

Ingrédients non médicinaux : glycine (E640), histidine, monochlorhydrate d'histidine, polysorbate 80 (E433), chlorure de sodium et eau pour injection

CYRAMZA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

CYRAMZA est offert en solution dans des fioles à usage unique de 10 mL ou de 50 mL. Chaque fiole contient 100 mg de ramucirumab dans 10 mL (10 mg/mL) ou 500 mg de

ramucirumab dans 50 mL (10 mg/mL). Après avoir été dilué et préparé, CYRAMZA est administré en perfusion intraveineuse.

Ne prenez pas CYRAMZA si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CYRAMZA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez une maladie qui augmente le risque de saignement;
- si vous faites de la « haute pression » (hypertension);
- si vous allez subir une intervention chirurgicale planifiée, avez récemment subi une intervention chirurgicale ou avez eu une plaie qui ne guérissait pas après une intervention chirurgicale;
- si vous avez une grave maladie du foie (cirrhose) qui entraîne d'autres problèmes, comme une accumulation excessive de liquide dans votre abdomen (ascite);
- si vous avez eu des caillots de sang dans vos artères (thromboembolie artérielle);
- si vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
- si vous avez eu un trou dans votre estomac ou votre intestin (perforation gastro-intestinale);
- si vous avez un affaiblissement du muscle cardiaque (insuffisance cardiaque);
- si vous avez eu une réaction allergique à une perfusion;
- si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir;
- si vous allaitez;
- si vous avez eu des allergies à ce médicament ou à ses ingrédients.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse, allaitement et fertilité

Il faut éviter de devenir enceinte pendant que vous recevez CYRAMZA et pendant au moins 3 mois après la dernière dose de CYRAMZA, car ce médicament peut potentiellement être néfaste pour votre enfant à naître. Comme CYRAMZA empêche la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, il pourrait diminuer vos chances de devenir et de rester enceinte. Parlez à votre médecin pour savoir quelle méthode contraceptive est la meilleure pour vous.

Arrêtez d'allaiter ou arrêtez votre traitement par CYRAMZA. N'allaitez pas votre bébé pendant votre traitement par CYRAMZA ni pendant au moins 3 mois après avoir reçu votre dernière dose de CYRAMZA, car ce médicament pourrait avoir des effets néfastes sur la croissance et le développement de votre bébé.

Enfants et adolescents

CYRAMZA ne doit pas être donné à des patients de moins de 18 ans, parce qu'aucune donnée ne permet de savoir s'il est sûr ni comment il agit dans ce groupe d'âge.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les

médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec CYRAMZA :

- Il n'y a pas d'interaction pertinente connue entre ce médicament et les autres médicament, les aliments ou les plantes médicinales.

Comment prendre CYRAMZA :

CYRAMZA vous sera administré par un professionnel de la santé.

CYRAMZA est donné par perfusion intraveineuse (au moyen d'une aiguille placée dans une veine du bras ou de la main, ou d'un cathéter central). La perfusion dure environ 60 minutes. Vous recevrez une perfusion une fois toutes les 2 semaines.

Vous pourriez recevoir CYRAMZA seul ou avec du paclitaxel, un autre médicament anticancéreux. Votre médecin décidera de votre plan de traitement. Si vous recevez CYRAMZA avec du paclitaxel, vous devez aussi lire les renseignements sur le paclitaxel qui sont destinés aux patients. Adressez-vous à votre médecin ou à votre équipe soignante si vous avez des questions.

Dose habituelle :

La dose recommandée de CYRAMZA pour le traitement du cancer de l'estomac est de 8 mg par kg de poids corporel, toutes les 2 semaines.

Si le paclitaxel vous a aussi été prescrit par votre médecin, vous le recevrez 1 fois par semaine pendant 3 semaines, mais pas la semaine suivante. Il vous sera administré par perfusion intraveineuse d'environ 60 minutes. Si vous recevez les deux médicaments le même jour, le paclitaxel vous sera donné une fois que la perfusion de CYRAMZA sera terminée.

Le nombre de perfusions que vous recevrez dépendra de la façon dont vous répondrez au traitement. Votre médecin en discutera avec vous.

Prémédication :

Un médicament qui réduit le risque de réaction liée à la perfusion pourrait vous être donné avant que vous receviez CYRAMZA. Si une réaction liée à la perfusion survient pendant votre traitement par CYRAMZA, vous recevrez la prémédication avant toutes les autres perfusions. Les symptômes d'une réaction liée à la perfusion peuvent être les suivants : grande tension musculaire, mal de dos, douleur et/ou serrement dans la poitrine, frissons, rougeur du visage et du cou, difficulté à respirer, respiration sifflante et picotements ou engourdissement dans les mains ou les pieds. Dans les cas graves, les symptômes peuvent comprendre une détresse respiratoire causée par le rétrécissement des voies respiratoires, des battements cardiaques rapides et une sensation de faiblesse.

Ajustement de la dose :

Pendant chaque perfusion, votre médecin ou votre infirmière surveillera l'apparition d'effets secondaires. Votre perfusion sera donnée sur une plus longue période si vous avez une réaction liée à la perfusion durant le traitement.

La quantité de protéines dans votre urine sera vérifiée régulièrement au cours du traitement. Selon la quantité de protéines mesurée, le traitement par CYRAMZA pourrait être interrompu

temporairement. Lorsque la quantité de protéines dans l'urine aura diminué jusqu'à une certaine valeur, le traitement par CYRAMZA sera repris à une dose plus faible.

Le traitement par CYRAMZA sera interrompu temporairement dans les cas suivants :

- si votre tension artérielle devient trop élevée, jusqu'à ce qu'elle soit maîtrisée par des médicaments antihypertenseurs;
- si vous avez une plaie qui ne guérit pas, jusqu'à ce que la plaie soit guérie, ou avant une intervention chirurgicale planifiée;
- si la quantité de protéines dans votre urine est très élevée.

Le traitement par CYRAMZA sera arrêté définitivement dans les cas suivants :

- si un caillot de sang se forme dans vos artères (thromboembolie artérielle);
- si un trou se forme dans votre estomac ou votre intestin (perforation gastro-intestinale);
- si vous avez un saignement grave;
- si vous avez une grave réaction liée à la perfusion;
- si votre tension artérielle devient trop élevée et ne peut être maîtrisée avec des médicaments;
- si votre urine contient plus qu'une certaine quantité de protéines ou si une maladie rénale grave (syndrome néphrotique) se déclare.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **CYRAMZA**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez une perfusion, communiquez immédiatement avec votre médecin pour obtenir des directives.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CYRAMZA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CYRAMZA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Si, pendant le traitement, vous ressentez l'un des **effets secondaires graves** suivants, dites-le **immédiatement** à votre médecin :

- **vomissement de sang rouge clair ou d'une substance semblable à du marc de café, présence de sang dans les selles, ou selles noires ou poisseuses, douleur, fatigue intense, essoufflement ou sensation d'évanouissement lorsque vous vous levez après avoir été en position couchée ou assise**, ce qui pourrait être dû à un saignement dans votre estomac ou votre intestin.
- **douleur dans la poitrine (qui peut ou non être perçue comme une pression ou un serrement dans la poitrine) ou perte de force dans un bras ou une jambe, des difficultés à parler ou un changement dans la vision**, ce qui pourrait être dû à des caillots de sang dans les artères (et mener à une crise cardiaque ou à un AVC);

- **apparition soudaine d'une douleur abdominale intense**, ce qui pourrait être un symptôme d'une perforation dans l'estomac ou l'intestin;
- **apparition soudaine de frissons et de tremblements souvent accompagnés de fièvre**, ce qui pourrait être dû à une infection grave (sepsis);
- apparition ou aggravation de la **faiblesse et de la fatigue, enflure des pieds et des chevilles et/ou essoufflement**, qui pourraient être des symptômes d'un affaiblissement du muscle cardiaque (insuffisance cardiaque).

Avisez votre médecin si vous ressentez l'un des autres effets secondaires suivants :

Très fréquent : peut toucher plus de 1 personne sur 10

- tension artérielle élevée (« haute pression »)
- protéines dans l'urine
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- nombre de globules blancs trop bas (risque accru d'infection) qui, à lui seul, peut ne causer aucun symptôme et est souvent découvert seulement par des analyses sanguines de routine
- diarrhée
- saignement de nez
- douleur abdominale
- enflure des mains, des pieds et des jambes à cause d'une rétention d'eau
- inflammation de la bouche
- nombre de plaquettes trop bas (cellules qui aident le sang à coaguler), qui ne cause habituellement aucun problème et est souvent décelé par des analyses sanguines de routine
- faible taux d'albumine dans le sang

Fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- occlusion intestinale (symptômes possibles : constipation et douleur abdominale)
- éruption cutanée
- maux de tête
- taux de potassium trop bas dans le sang (hypokaliémie), ce qui peut causer une faiblesse musculaire, des contractions musculaires ou un rythme cardiaque anormal
- taux de sodium trop bas dans le sang (hyponatrémie), ce qui peut causer une fatigue, une confusion ou des contractions musculaires
- dysfonctionnement thyroïdien
- croissance anormale des vaisseaux sanguins, habituellement à la surface de la peau; cela peut ressembler à une lésion rouge surélevée, pouvant grossir et/ou saigner (hémangiome)
- altération de la voix, comme un enrouement

Peu fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- fistule (canal anormal, en forme de tube, entre des parties internes du corps qui ne

communiquent normalement pas ensemble)

Rare : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), une affection cérébrale (symptômes possibles : convulsions, maux de tête, nausées ou vomissements, perte de la vue ou perte de vigilance)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Trou dans la paroi du tube digestif (perforation gastro-intestinale) : trou dans l'estomac ou l'intestin [symptômes possibles : douleur intense à l'estomac, vomissements, fièvre ou frissons]		✓	
Saignement grave dans le tube digestif [symptômes possibles : fatigue extrême, faiblesse, étourdissements ou changement de la couleur des selles]		✓	
Caillots de sang dans les artères : risque de crise cardiaque ou d'AVC [symptômes possibles d'une crise cardiaque : douleur ou lourdeur dans la poitrine; symptômes possibles d'un AVC : engourdissement ou faiblesse apparaissant soudainement dans le bras, la jambe et le visage, confusion, difficulté à parler ou à comprendre les autres, difficulté soudaine à marcher, perte d'équilibre ou de coordination, ou étourdissements soudains]		✓	
RARE			

<p>Lésion des petits vaisseaux sanguins dans divers organes de l'organisme, le plus souvent dans le rein. Cette lésion peut entraîner une destruction des globules rouges et des plaquettes (microangiopathie thrombotique). Les globules rouges transportent l'oxygène et les plaquettes aident à la formation des caillots sanguins. L'apport de sang aux organes peut être réduit. [Symptômes possibles : ecchymoses/saignements, fatigue, essoufflements, baisse de la diurèse, enflure des jambes, maux de tête, confusion et symptômes d'AVC. Une protéinurie et une hypertension peuvent apparaître.]</p>		✓	
<p>Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), une affection cérébrale [symptômes possibles : convulsions, maux de tête, nausées ou vomissements, perte de la vue ou perte de vigilance]</p>		✓	✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou en

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez CYRAMZA au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F) jusqu'au moment de l'utiliser. Conservez les fioles dans l'emballage afin de les protéger de la lumière.

Ne congelez pas et n'agitez pas la fiole.

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

Pour en savoir davantage au sujet de CYRAMZA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.lilly.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-545-5972.
- Les renseignements contenus dans ce document sont à jour à la date de la dernière révision indiquée ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.
- Il se peut que vous ayez besoin de relire cette notice d'accompagnement. Veuillez ne pas la jeter avant d'avoir terminé votre traitement.

CYRAMZA est une marque déposée détenue ou utilisée sous licence par Eli Lilly and Company, ses filiales ou ses sociétés affiliées.

Le présent dépliant a été rédigé par Eli Lilly Canada Inc.

Dernière révision : 09 juin 2022.

CYR-0007-CA-PM-20220609