

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Cyramza® 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ραμουσιρουμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Cyramza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cyramza
3. Πώς να πάρετε το Cyramza
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cyramza
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cyramza και ποια είναι η χρήση του

Το Cyramza είναι φάρμακο κατά του καρκίνου και περιέχει τη δραστική ουσία ραμουσιρουμάμπη, η οποία είναι μονοκλωνικό αντίσωμα. Πρόκειται για εξειδικευμένη πρωτεΐνη που μπορεί να αναγνωρίζει και να συνδέεται με μία άλλη πρωτεΐνη που βρίσκεται στα αιμοφόρα αγγεία και λέγεται "υποδοχέας 2 του VEGF". Αυτός ο υποδοχέας είναι απαραίτητος για τη δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων. Προκειμένου να αναπτυχθούν τα καρκινικά κύτταρα, χρειάζεται να δημιουργηθούν νέα αιμοφόρα αγγεία. Με τη σύνδεση του φαρμάκου στον "υποδοχέα 2 του VEGF" και την αναστολή της λειτουργίας του, διακόπτεται η παροχή αίματος στα καρκινικά κύτταρα.

Το Cyramza χορηγείται σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της συμβολής μεταξύ του οισοφάγου και του στομάχου) σε ενήλικες, των οποίων η νόσος έχει επιδεινωθεί μετά από προηγούμενη θεραπεία κατά του καρκίνου.

Το Cyramza χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της συμβολής μεταξύ του οισοφάγου και του στομάχου) σε ενήλικες, των οποίων η νόσος έχει επιδεινωθεί μετά από προηγούμενη θεραπεία κατά του καρκίνου και για τους οποίους η θεραπεία με Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη δεν είναι ενδεδειγμένη.

Το Cyramza χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ορθοκολικών καρκίνων (αφορούν τμήματα του παχέος εντέρου) σε ενήλικες. Χορηγείται με άλλα φάρμακα που ονομάζονται "χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFIRI" και περιλαμβάνουν "5-φθοριοουρακίλη", "φυλλινικό οξύ" και "ιρινοτεκάνη".

Το Cyramza χορηγείται σε συνδυασμό με ερλοτινίμπη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, ως πρώτη θεραπεία για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα όταν τα καρκινικά κύτταρα έχουν συγκεκριμένες αλλαγές (μεταλλάξεις) στο γονίδιο του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα.

Το Cyramza, χορηγείται σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του πνεύμονα, σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η νόσος επιδεινώθηκε μετά από προηγούμενη θεραπεία κατά του καρκίνου.

Το Cyramza χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ήπατος που είναι προχωρημένος ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση, σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με άλλο αντικαρκινικό φάρμακο (sorafenib) και οι οποίοι έχουν αυξημένο επίπεδο μίας συγκεκριμένης πρωτεΐνης στο αίμα (άλφα φετοπρωτεΐνη).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cyramza

Μην πάρετε το Cyramza

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ραμουσιρουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που ο καρκίνος στον πνεύμονα εμφανίζει κοιλότητα ή τρύπα, βάσει ακτινολογικών δεδομένων, ή ο καρκίνος στον πνεύμονα είναι κοντά σε μεγάλα αιμοφόρα αγγεία.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας **προτού** πάρετε το Cyramza σε περίπτωση που:

- πάσχετε από οποιαδήποτε πάθηση που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας ή μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα πήξης του αίματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για να παρακολουθεί τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- έχετε καρκίνο του ήπατος και είχατε προηγουμένως αιμορραγία από κίρσους στον οισοφάγο ή έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση στην πυλαία φλέβα, η οποία μεταφέρει το αίμα από το έντερο και τον σπλήνα στο ήπαρ.
- έχετε καρκίνο στον πνεύμονα και είχατε πρόσφατα αιμορραγία στον πνεύμονα (βήχας με έντονο κόκκινο αίμα) ή λαμβάνετε συστηματικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή φάρμακα που επηρεάζουν την ικανότητα πήξης του αίματος.
- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση. Το Cyramza μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση υψηλής αρτηριακής πίεσης. Σε περίπτωση που έχετε ήδη υψηλή αρτηριακή πίεση, ο γιατρός σας θα διασφαλίσει ότι αυτή θα έχει τεθεί υπό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας με Cyramza. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αρτηριακή πίεσή σας και θα ρυθμίζει ως απαιτείται το φάρμακο που παίρνετε για την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza. Η θεραπεία με Cyramza μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί προσωρινά έως ότου τεθεί υπό έλεγχο με φάρμακα η υψηλή αρτηριακή πίεση ή μπορεί να διακοπεί οριστικά εάν η υψηλή αρτηριακή πίεση δεν μπορέσει να τεθεί υπό επαρκή έλεγχο.
- αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.
- πρόκειται να υποβληθείτε σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή έχετε τραύμα που δεν επουλώνεται ικανοποιητικά μετά από χειρουργική επέμβαση. Το Cyramza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων επουλώσης τραυμάτων. Δεν θα πρέπει να πάρετε το Cyramza για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από μία προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, ενώ ο γιατρός σας θα αποφασίσει το πότε θα ξεκινήσει εκ νέου η θεραπεία σας. Εάν έχετε τραύμα που δεν επουλώνεται ικανοποιητικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η χορήγηση του Cyramza θα διακόπτεται έως ότου το τραύμα επουλωθεί πλήρως.
- πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο ("κίρρωση") και σχετιζόμενες παθήσεις, όπως υπερβολική συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή χώρα σας ("ασκίτης"). Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν τα πιθανά οφέλη της θεραπείας κρίνεται ότι υπερτερούν των πιθανών κινδύνων στην περίπτωση σας. Εάν έχετε καρκίνο του ήπατος, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθήσει για

σημεία και συμπτώματα σύγχυσης ή/και αποπροσανατολισμού που σχετίζονται με χρόνια ηπατικά προβλήματα και θα σταματήσει τη θεραπεία με Cyramza εάν εμφανίσετε αυτά τα σημεία και συμπτώματα.

- έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Cyramza σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Απευθυνθείτε **αμέσως** στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν έχετε αμφιβολίες) για οποιοδήποτε από τα ακόλουθα **κατά τη διάρκεια της θεραπείας** με Cyramza ή **οποιαδήποτε στιγμή μετά από αυτή:**

- **Απόφραξη των αρτηριών από θρόμβο** ("αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια"): Το Cyramza μπορεί να προκαλέσει θρόμβους στις αρτηρίες σας. Οι αρτηριακοί θρόμβοι μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων της καρδιακής προσβολής ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα συμπτώματα μίας καρδιακής προσβολής μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο ή αίσθημα βάρους στο στήθος. Τα συμπτώματα ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν ξαφνική αιμωδία (μούδιασμα) ή αδυναμία του άνω άκρου, του κάτω άκρου και του προσώπου, αίσθημα σύγχυσης, δυσκολία στην ομιλία ή την κατανόηση των άλλων, ξαφνική δυσκολία στη βάρδιση ή απώλεια της ισορροπίας ή του συντονισμού ή ξαφνική ζάλη. Η χορήγηση του Cyramza θα διακόπτεται οριστικά εάν αναπτύξετε έναν θρόμβο στις αρτηρίες σας.
- **Οπές (τρύπες) στο τοίχωμα του εντέρου σας** ("γαστρεντερική διάτρηση"): Το Cyramza ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης οπών στο τοίχωμα του εντέρου σας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν σοβαρό κοιλιακό πόνο, έμετο, πυρετό ή ρίγη. Η χορήγηση του Cyramza θα διακόπτεται οριστικά εάν αναπτύξετε μία οπή στο τοίχωμα του εντέρου σας.
- **Σοβαρή αιμορραγία:** Το Cyramza ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: υπερβολική κόπωση, αδυναμία, ζάλη ή αλλαγές στο χρώμα των κοπράνων σας. Το Cyramza θα διακόπτεται οριστικά εάν εμφανίσετε σοβαρή αιμορραγία.
- **Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση:** Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας επειδή το Cyramza χορηγείται με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης στάγδην (βλ. παράγραφο 3). Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγχει για τυχόν εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: αυξημένη μυϊκή τάση, οσφυαλγία, πόνο και/ή σφίξιμο στο στήθος, ρίγη, ερυθρότητα προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό και αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή αιμωδίας (μούδιασμα) στα χέρια ή τα πόδια. Σε σοβαρά περιστατικά, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσχέρεια στην αναπνοή που προκαλείται από στένωση των αεραγωγών, ταχύτερο καρδιακό ρυθμό και αίσθημα λιποθυμίας. Το Cyramza θα διακόπτεται οριστικά εάν εμφανίσετε μία σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση.
- **Μία σπάνια αλλά σοβαρή κατάσταση του εγκεφάλου** που ονομάζεται 'σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας' ή 'PRES': Το Cyramza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυτής της κατάστασης του εγκεφάλου. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κρίσεις (επιληπτικές κρίσεις), πονοκέφαλο, ναυτία, έμετο, τύφλωση ή ελαττωμένο επίπεδο συνείδησης, με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση. Η χορήγηση του Cyramza θα διακοπεί εάν αντιμετωπίσετε αυτήν την κατάσταση του εγκεφάλου.
- **Καρδιακή ανεπάρκεια:** Το Cyramza, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ερλοτινίμη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αδυναμία και κόπωση, οίδημα, και συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες, που μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια. Τα συμπτώματά σας θα αξιολογηθούν και μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σας με το Cyramza.

- **Παθολογικές σωληνοειδείς συνδέσεις ή δίοδοι στο εσωτερικό του σώματος ("συρίγγια"):** Το Cyramza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συριγγίων στο εσωτερικό του σώματος μεταξύ εσωτερικών οργάνων και του δέρματος ή άλλων ιστών. Η χορήγηση Cyramza θα διακόπτεται οριστικά εάν αναπτύξετε ένα συρίγγιο.
- **Μη φυσιολογική εξέταση ούρων ("πρωτεϊνουρία"):** Το Cyramza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ή επιδείνωσης μη φυσιολογικών επιπέδων λευκώματος στα ούρα. Η χορήγηση του Cyramza ενδέχεται να διακοπεί προσωρινά, έως ότου τα επίπεδα λευκώματος στα ούρα μειωθούν. Κατόπιν η θεραπεία ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση ή διακόπτεται οριστικά αν τα επίπεδα λευκώματος στα ούρα δεν μειωθούν ικανοποιητικά.
- **Φλεγμονή του στόματος ("στοματίτιδα"):** Το Cyramza, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης φλεγμονής του στόματος. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αίσθημα καύσου στο στόμα, έλκη, άφθες ή οίδημα. Ο γιατρός σας ενδέχεται να συνταγογραφήσει αγωγή να σας βοηθήσει με τα συμπτώματα.
- **Πυρετός ή Λοίμωξη:** Μπορεί να εμφανίσετε πυρετό 38°C ή περισσότερο κατά τη διάρκεια της θεραπείας (γιατί ενδέχεται να έχετε λιγότερα λευκοκύτταρα από το φυσιολογικό, κάτι που είναι συχνό). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εφίδρωση ή άλλα συμπτώματα λοίμωξης, όπως πονοκέφαλο, πόνο στα κάτω άκρα ή μειωμένη όρεξη. Η λοίμωξη (σήψη) μπορεί να είναι σοβαρή και να οδηγήσει στο θάνατο.
- **Ηλικιωμένοι με καρκίνο στον πνεύμονα:** Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει με προσοχή την πιο κατάλληλη για εσάς θεραπευτική αγωγή.

Παιδιά και έφηβοι

Το Cyramza δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Cyramza

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγή και φυτικά φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Cyramza. Απευθυνθείτε στο γιατρό σας για να ενημερωθείτε σχετικά με το ποια μέθοδος αντισύλληψης είναι η καλύτερη για εσάς.

Καθώς το Cyramza αναστέλλει την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων, μπορεί να μειώσει την πιθανότητα να μείνετε έγκυος ή να ολοκληρώσετε την εγκυμοσύνη. Μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο βρέφος σας. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το όφελος της θεραπείας για εσάς είναι μεγαλύτερο από οποιονδήποτε πιθανό κίνδυνο για εσάς ή το αγέννητο βρέφος σας.

Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα και αν μπορεί να επηρεάσει το βρέφος που θηλάζει. Γι' αυτό δεν θα πρέπει να θηλάσετε το βρέφος σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Cyramza δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε σύμπτωμα που επηρεάζει την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα έως ότου αυτή η επίδραση υποχωρήσει.

Το Cygamza περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε φιαλίδιο των 10 ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

Αυτό το φάρμακο περιέχει περίπου 85 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε φιαλίδιο των 50 ml. Αυτό ισοδυναμεί περίπου με το 4 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

Το Cygamza περιέχει πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει περίπου 1 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε φιαλίδιο των 10 ml και 5 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε φιαλίδιο των 50 ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να πάρετε το Cygamza

Αυτή η αντικαρκινική θεραπεία θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο.

Δοσολογία και συχνότητα χορήγησης

Η κατάλληλη ποσότητα του Cygamza που απαιτείται για την αντιμετώπιση της νόσου σας θα υπολογιστεί από το γιατρό σας ή το νοσοκομειακό φαρμακοποιό και εξαρτάται από το σωματικό βάρος σας.

Η συνιστώμενη δόση του Cygamza για την αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου, του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου και του καρκίνου του ήπατος είναι 8 mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.

Η συνιστώμενη δόση του Cygamza για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα είναι 10 mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, μία φορά κάθε 2 εβδομάδες όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ερλοτινίμη ή μία φορά κάθε 3 εβδομάδες όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη.

Ο αριθμός των εγχύσεων που θα σας χορηγηθούν εξαρτάται από το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία. Ο γιατρός σας θα τα συζητήσει όλα αυτά μαζί σας.

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Μπορεί να σας χορηγηθεί επιπλέον φάρμακο για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης μίας αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση πριν πάρετε το Cygamza. Εάν εμφανίσετε μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cygamza, θα σας χορηγηθεί προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για όλες τις μελλοντικές εγχύσεις.

Ρυθμίσεις της δόσης

Κατά τη διάρκεια κάθε έγχυσης, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγχει για τυχόν εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν εμφανίσετε μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το χρονικό διάστημα στο οποίο χορηγείται η έγχυσή σας θα αυξηθεί για το υπόλοιπο της συγκεκριμένης έγχυσης και για όλες τις μελλοντικές εγχύσεις.

Η ποσότητα λευκώματος στα ούρα σας θα ελέγχεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ανάλογα με τη μετρηθείσα τιμή λευκώματος, η χορήγηση του Cygamza μπορεί να διακόπτεται προσωρινά. Όταν η τιμή λευκώματος στα ούρα μειωθεί σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με χαμηλότερη δόση.

Οδός και μέθοδος χορήγησης

Το Cygamza είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ονομάζεται επίσης "στείρο πυκνό διάλυμα"). Ένας νοσοκομειακός φαρμακοποιός, νοσοκόμος ή γιατρός θα έχει αραιώσει το περιεχόμενο του φιαλιδίου με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) πριν από τη χρήση. Αυτό το φάρμακο χορηγείται με τη μορφή στάγδην έγχυσης σε διάστημα περίπου 60 λεπτών.

Η θεραπεία με Cyramza θα διακοπεί προσωρινά σε περίπτωση που:

- αναπτύξετε υψηλή αρτηριακή πίεση, έως ότου αυτή τεθεί υπό έλεγχο με αντιυπερτασικό φάρμακο
- αναπτύξετε προβλήματα επούλωσης τραύματος, έως ότου το τραύμα επουλωθεί
- υποβληθείτε σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, 4 εβδομάδες πριν το χειρουργείο

Η θεραπεία με Cyramza θα διακοπεί οριστικά σε περίπτωση που:

- αναπτύξετε θρόμβο στις αρτηρίες σας
- αναπτύξετε διάτρηση στο τοίχωμα του εντέρου σας
- εμφανίσετε σοβαρή αιμορραγία
- εμφανίσετε μία σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση
- αναπτύξετε υψηλή αρτηριακή πίεση που δεν μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο με φάρμακα
- η τιμή του λευκώματος στα ούρα σας είναι υψηλότερη από ένα συγκεκριμένο επίπεδο ή σε περίπτωση που αναπτύξετε σοβαρή νεφρική νόσο (νεφρωσικό σύνδρομο)
- αναπτύξετε συρίγγιο στο εσωτερικό του σώματος μεταξύ εσωτερικών οργάνων και του δέρματος ή άλλων ιστών
- εμφανίσετε σύγχυση ή/και αποπροσανατολισμό που σχετίζεται με χρόνια ηπατικά προβλήματα
- επιδεινωθεί η λειτουργία των νεφρών (σε κατάσταση ηπατικής ανεπάρκειας)

Όταν παίρνετε το Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη

Η πακλιταξέλη και η ντοσεταξέλη χορηγούνται επίσης με ενδοφλέβια έγχυση στάγδην σε διάστημα περίπου 60 λεπτών. Εάν πρόκειται να πάρετε Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη την ίδια ημέρα, το Cyramza θα χορηγηθεί πρώτα.

Η ποσότητα πακλιταξέλης ή ντοσεταξέλης που απαιτείται εξαρτάται από το εμβαδό της επιφάνειας του σώματός σας. Ο γιατρός σας ή ο νοσοκομειακός φαρμακοποιός θα υπολογίσει το εμβαδό της επιφάνειας του σώματός σας μετρώντας το ύψος και το σωματικό βάρος σας και θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς.

Η συνιστώμενη δόση της πακλιταξέλης είναι 80 mg ανά τετραγωνικό μέτρο (m²) επιφάνειας του σώματός σας, μία φορά κάθε εβδομάδα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα χωρίς θεραπεία.

Η συνιστώμενη δόση της ντοσεταξέλης είναι 75 mg ανά τετραγωνικό μέτρο (m²) επιφάνειας του σώματός σας, μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Εάν προέρχετε από την Ανατολική Ασία, μπορεί να λάβετε μειωμένη δόση έναρξης ντοσεταξέλης 60 mg ανά τετραγωνικό μέτρο (m²) επιφάνειας του σώματός σας, μία φορά κάθε 3 εβδομάδες

Πριν σας χορηγηθεί οποιαδήποτε έγχυση πακλιταξέλης, θα υποβάλλεστε σε αιματολογικές εξετάσεις για να διασφαλίζεται ότι ο αριθμός των αιμοσφαιρίων σας είναι επαρκώς υψηλός και ότι η ηπατική λειτουργία σας είναι καλή.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης της πακλιταξέλης ή της ντοσεταξέλης για περισσότερες πληροφορίες.

Όταν παίρνετε το Cyramza σε συνδυασμό με FOLFIRI

Το χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFIRI χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, αφού έχει ολοκληρωθεί η έγχυση του Cyramza. Διαβάστε τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα άλλα φάρμακα που συνιστούν την αγωγή σας, για να δείτε αν είναι κατάλληλα για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, αν υπάρχουν λόγοι που δεν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε αυτά τα φάρμακα.

Όταν παίρνετε το Cyramza σε συνδυασμό με ερλοτινίμητη

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης της ερλοτινίμητης για πληροφορίες σχετικά με την ερλοτινίμητη και για να δείτε αν είναι κατάλληλο φάρμακο για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, για το αν υπάρχουν λόγοι που δεν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε την ερλοτινίμητη.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza (βλ. επίσης **Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Cyramza**):

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- **διάρρηση στο τοίχωμα του εντέρου:** πρόκειται για οπή που δημιουργείται στο στομάχι ή το έντερο. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν σοβαρό κοιλιακό πόνο, έμετο, πυρετό ή ρίγη.
- **σοβαρή αιμορραγία στο έντερό σας:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική κόπωση, αδυναμία, ζάλη ή αλλαγές στο χρώμα των κοπράνων σας.
- **θρόμβοι στις αρτηρίες:** οι αρτηριακοί θρόμβοι μπορούν να προκαλέσουν καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα συμπτώματα μίας καρδιακής προσβολής μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο ή αίσθημα βάρους στο στήθος. Τα συμπτώματα ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν ξαφνικό μούδιασμα (αιμωδία) ή αδυναμία του άνω άκρου, του κάτω άκρου και του προσώπου, αίσθημα σύγχυσης, δυσκολία στην ομιλία ή την κατανόηση των άλλων, ξαφνική δυσκολία στη βάδιση ή απώλεια της ισορροπίας ή του συντονισμού ή ξαφνική ζάλη.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- **μια κατάσταση του εγκεφάλου** που ονομάζεται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κρίσεις (επιληπτικές κρίσεις), κεφαλαλγία, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), τύφλωση ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης, με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων (μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης)
- λοιμώξεις
- διάρροια
- τριχόπτωση
- ρινορραγία
- φλεγμονή στην εσωτερική επιφάνεια του στόματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να κάνει το δέρμα ωχρο
- οίδημα των χεριών, των πελμάτων και των ποδιών λόγω κατακράτησης υγρών
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (κύτταρα του αίματος που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- κοιλιακός πόνος
- πρωτεΐνη στα ούρα (παθολογική εξέταση ούρων)
- κεφαλαλγία
- φλεγμονή των βλεννογόνων όπως στο πεπτικό και το αναπνευστικό σύστημα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πυρετός που συνοδεύεται από χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων

- χαμηλά επίπεδα μίας πρωτεΐνης στο αίμα που λέγεται λευκωματίνη ή αλβουμίνη
- αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση
- εξάνθημα
- ερυθρότητα, οίδημα, μούδιασμα/μυρμήγκιασμα ή πόνος ή/και απολέπιση του δέρματος στα χέρια ή/και τα πόδια (ονομάζεται σύνδρομο χεριών-ποδών)
- βράγχος φωνής
- αιμορραγία στους πνεύμονές σας
- χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα (υπονατριάμια), τα οποία μπορούν να προκαλέσουν κόπωση και σύγχυση ή μυϊκές συσπάσεις
- αιμορραγία των ούλων
- σύγχυση ή/και αποπροσανατολισμός σε ασθενείς με χρόνια ηπατικά προβλήματα
- εντερική απόφραξη, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα και κοιλιακό πόνο
- υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένος η οποία μπορεί να προκαλέσει κόπωση ή αύξηση του σωματικού βάρους (υποθυρεοειδισμός)
- μη φυσιολογική ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων
- σοβαρή λοίμωξη (σήψη)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία), τα οποία μπορούν να προκαλέσουν μυϊκή αδυναμία, μυϊκές συσπάσεις ή ανώμαλο καρδιακό ρυθμό

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- μια καρδιακή κατάσταση όπου ο καρδιακός μυς δεν αντλεί αίμα όπως θα έπρεπε, προκαλώντας δύσπνοια και πρήξιμο των ποδιών και των πελμάτων

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- μη φυσιολογική πήξη του αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί με τα υπάρχοντα δεδομένα):

- διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί).

Το Cyramza μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων. Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο πάνω, οι μεταβολές αυτές είναι: χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα, χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης, καλίου ή νατρίου στο αίμα, ανίχνευση λευκώματος στα ούρα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kittrlinikarta.gr>). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Cyramza

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου, μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο κουτί του, για να προστατεύεται από το φως.

Μην καταψύχετε και μην αναταράσσετε το διάλυμα προς έγχυση. Μην χορηγείτε το διάλυμα εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αλλοίωση χρώματος.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cygamza

- Η δραστική ουσία είναι η ραμουσιρουμάμπη. Ένα ml πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg ραμουσιρουμάμπη.
- Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg ραμουσιρουμάμπη.
- Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει 500 mg ραμουσιρουμάμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, νάτριο χλωριούχο, γλυκίνη (E 640), πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Cygamza περιέχει νάτριο» και «Το Cygamza περιέχει πολυσορβικό»).

Εμφάνιση του Cygamza και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ή το στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο διάλυμα σε γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα.

Το Cygamza διατίθεται στις ακόλουθες συσκευασίες:

- 1 φιαλίδιο των 10 ml
- 2 φιαλίδια των 10 ml
- 1 φιαλίδιο των 50 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

Ελλάδα

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις Σεπτέμβριος 2024.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Μην αναταράσσετε το φιαλίδιο.

Παρασκευάζετε το διάλυμα προς έγχυση με τη χρήση άσηπτης τεχνικής για να διασφαλίζεται η στειρότητα του παρασκευασθέντος διαλύματος.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Ελέγχετε το περιεχόμενο των φιαλιδίων για την ύπαρξη σωματιδίων και αλλοίωση χρώματος (το πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να είναι διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο χωρίς ορατά σωματίδια) πριν από την αραιώση. Εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αλλοίωση χρώματος, απορρίψτε το φιαλίδιο.

Υπολογίζετε τη δόση και τον όγκο της ραμουσιρουμάμπης που απαιτούνται για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση. Τα φιαλίδια περιέχουν είτε 100 mg είτε 500 mg με τη μορφή διαλύματος ραμουσιρουμάμπης 10 mg/ml. Χρησιμοποιείτε μόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ως μέσο αραιώσης.

Σε περίπτωση χρήσης προγεμισμένου περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση

Με βάση τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης, αφαιρέστε τον αντίστοιχο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) από τον προγεμισμένο περιέκτη διαλύματος 250 ml για ενδοφλέβια έγχυση. Μεταφέρετε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης στον περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση. Ο τελικός συνολικός όγκος εντός του περιέκτη θα πρέπει να είναι 250 ml. Ο περιέκτης θα πρέπει να ανακινείται με προσοχή για να διασφαλίζεται η επαρκής ανάμειξη. ΜΗΝ ΚΑΤΑΨΥΧΕΤΕ ΚΑΙ ΜΗΝ ΑΝΑΤΑΡΑΣΣΕΤΕ το διάλυμα προς έγχυση. ΜΗΝ αραιώνετε με άλλα διαλύματα και μη συγχωρηγείτε με άλλους ηλεκτρολύτες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Σε περίπτωση χρήσης κενού περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση

Μεταφέρετε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης σε έναν κενό περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση. Προσθέτετε επαρκή ποσότητα του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) στον περιέκτη έως ότου ο συνολικός όγκος φθάσει τα 250 ml. Ο περιέκτης θα πρέπει να ανακινείται με προσοχή για να διασφαλίζεται η επαρκής ανάμειξη. ΜΗΝ ΚΑΤΑΨΥΧΕΤΕ ΚΑΙ ΜΗΝ ΑΝΑΤΑΡΑΣΣΕΤΕ το διάλυμα προς έγχυση. ΜΗΝ αραιώνετε με άλλα διαλύματα και μη συγχωρηγείτε με άλλους ηλεκτρολύτες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Μετά την αραιώση και την παρασκευή, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρήσετε σωματίδια, απορρίψτε το διάλυμα προς έγχυση.

Απορρίψτε οποιαδήποτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα ραμουσιρουμάμπης που παραμένει στο φιαλίδιο, καθώς το προϊόν δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά.

Χορηγείτε μέσω αντλίας έγχυσης. Μία ξεχωριστή γραμμή έγχυσης με φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών μεγέθους 0,22 micron θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την έγχυση και η γραμμή θα πρέπει να εκπλένεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.