

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cyramza 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg ramutsirumabi.

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg ramutsirumabi.

Üks 50 ml viaal sisaldab 500 mg ramutsirumabi.

Ramutsirumab on inimese IgG1 monoklonaalne antikeha, mis on valmistatud hiire (NS0) rakkudest rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 10 ml viaal sisaldab ligikaudu 17 mg naatriumit.

Üks 50 ml viaal sisaldab ligikaudu 85 mg naatriumit.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Kontsentraat on selge kuni kergelt opalestseeruv ja värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mille pH on 6,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Maovähk

Cyramza kombinatsioonis paklitakseeliga on näidustatud kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel kui haigus on progresseerunud pärast platinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi (vt lõik 5.1).

Cyramza monoravi on näidustatud täiskasvanud patsientidel kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi raviks kui haigus on progresseerunud pärast platinapreparaati või fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi ja kombinatsioonravi paklitakseeliga ei ole näidustatud (vt lõik 5.1).

Kolorektaalvähk

Cyramza kombinatsioonis FOLFIRI-ga (irinotekaan, foliinhape ja 5-fluorouratsiil) on näidustatud metastaatilise kolorektaalvähi (MKV) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel haigus on progresseerunud eelneva ravi ajal bevatsizumabi, oksaliplatiini ja fluoropürimidiiniga või pärast ravi nende preparaatidega.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Cyramza kombinatsioonis erlotiniibiga on näidustatud esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on epidermaalse kasvufaktori retseptorit (EGFR) aktiveerivate mutatsioonidega metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk (vt lõik 5.1).

Cyramza kombinatsioonis dotsetakseeliga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel haigus progresseerus plaatinol-põhineva keemiaravi järgselt.

Hepatotsellulaarne kartsinoom

Cyramza monoterapia on näidustatud kaugelearenenud või mitteresetseeritava hepatotsellulaarse kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on alfafetoproteiini (AFP) tase seerumis ≥ 400 ng/ml ning kes on eelnevalt saanud ravi sorafeniibiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ramutsirumabiga ravi peavad alustama ja jälgima onkoloogilises ravis kogunud arstid.

Annustamine

Maovähk või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoom

Cyramza koos paklitakseeliga

Ramutsirumabi soovituslik annus on 8 mg/kg 28-päevase ravitsükli 1. ja 15. päeval, enne paklitakseeli infusiooni. Paklitakseeli soovituslik annus on 80 mg/m², manustatuna veenisisesel infusioonina umbes 60 minuti jooksul, 28-päevase ravitsükli päevadel 1, 8 ja 15. Enne iga paklitakseeli infusiooni tuleb patsiendi maksafunktsiooni hindamiseks määrata täielik vererakkude arv ja teha vere biokeemiline analüüs. Kriteeriumid, mis peavad olema täidetud enne iga paklitakseeli infusiooni, on toodud tabelis 1.

Tabel 1: Kriteeriumid, mis peavad olema täidetud enne iga paklitakseeli infusiooni

	Kriteerium
Neutrofiilid	1. päev: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 8. ja 15. päev: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombotsüüdid	1. päev: $\geq 100 \times 10^9/l$ 8. ja 15. päev: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubiin	$\leq 1,5$ x normi ülempiirist (ULN)
Aspartaadi aminotransferaas (ASAT)/alaniini aminotransferaas (ALAT)	Maksametastaasid puuduvad: ALAT/ASAT ≤ 3 x ULN Maksametastaasid: ALAT/ASAT ≤ 5 x ULN

Cyramza monoravina

Ramutsirumabi soovituslik annus monoravimina on 8 mg/kg iga 2 nädala järel.

Kolorektaalvähk

Ramutsirumabi soovituslik annus on 8 mg/kg iga 2 nädala järel manustatuna intravenoosse infusioonina enne FOLFIRI manustamist. Enne kemoterapiat tuleb määrata täielik vererakkude arv. Kriteeriumid, mis peavad olema täidetud enne iga FOLFIRI infusiooni, on toodud tabelis 2.

Tabel 2: Kriteeriumid, mis peavad olema täidetud enne FOLFIRI infusiooni.

	Kriteerium
Neutrofiilid	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombotsüüdid	$\geq 100 \times 10^9/l$
Kemoterapiaga seotud seedetrakti toksilisus	≤ 1 . aste (vastavalt <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [NCI CTCAE] kõrvaltoimete terminoloogia üldistele kriteeriumidele)

Mitteväikerakk-kopsuvähk (non-small cell lung cancer, NSCLC)

Cyramza kombinatsioonis erlotiniibiga EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega NSCLC raviks
Ramutsirumabi soovitatav annus kombinatsioonis erlotiniibiga on 10 mg/kg iga kahe nädala järel.

EGFR-i mutatsiooni staatus tuleb kindlaks määrata enne ramutsirumabi ja erlotiniibiga ravi alustamist, kasutades valideeritud testmeetodit. Erlotiniibi annustamise ja manustamisviisi kohta vt erlotiniibi ravimi omaduste kokkuvõte.

Cyramza kombinatsioonis dotsetakseeliga NSCLC raviks platinapõhise keemiaravi järgselt
Ramutsirumabi soovitatav annus on 10 mg/kg manustatuna 21-päevase ravitsükli 1. päeval enne dotsetakseeli infusiooni. Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m² manustatuna intravenoosse infusioonina ligikaudu 60 minuti jooksul 21-päevase ravitsükli 1. päeval. Ida-Aasia patsientide puhul tuleb kaaluda madalama dotsetakseeli algannuse, 60 mg/m² 21-päevase ravitsükli 1. päeval, manustamist. Nõuandeid täpsemaks annustamiseks vt dotsetakseeli ravimi omaduste kokkuvõttest.

Hepatotsellulaarne kartsinoom (hepatocellular carcinoma, HCC)

Ramutsirumabi soovitatav annus monoterapiana on 8 mg/kg iga 2 nädala järel.

Alfafetoproteiini (AFP) kontsentratsiooni määramine HCC korral

HCC-ga patsiendid tuleb selekteerida enne ramutsirumabiga ravi alustamist valideeritud AFP testi abil määratud seerumi AFP kontsentratsiooni ≥ 400 ng/ml alusel (vt lõik 5.1).

Ravi kestus

On soovitatav, et ravi jätkatakse kuni haigus progresseerub või kuni ilmneb vastuvõetamatu toksilisus.

Premedikatsioon

Premedikatsiooniks soovitatakse enne ramutsirumabi infusiooni manustada histamiin-H1 antagonistide (nt difenhüdramiini). Kui patsiendil tekib 1. või 2. astme infusioonireaktsioon, peab premedikatsiooni tegema enne kõiki järgnevaid infusioone. Kui patsiendil tekib 1. või 2. astme infusioonireaktsioon (IR), tuleb manustada deksametasooni (või sellele võrdväärset ravimit); seejärel tuleb järgneva infusioonide ajal premedikatsiooniks kasutada järgmisi või nendega võrdväärseid ravimeid: intravenoosselt histamiin-H1 antagonistide (nt difenhüdramiinvesinikkloriid), paratsetamooli ja deksametasooni.

Premedikatsiooni nõudeid ja täiendavat teavet vaata vajadusel paklitakseeli, FOLFIRI koostisosade ja dotsetakseeli ravimi omaduste kokkuvõttest.

Ramutsirumabi annuste korrigeerimine

Infusioonireaktsioonid

Kui patsiendil tekib 1. või 2. astme IR, tuleb ramutsirumabi infusiooni kiirust selle ja kõikide järgnevate infusioonide ajal vähendada 50 %. 3. või 4. astme IR-de tekkimisel tuleb ramutsirumab koheselt ja lõplikult ära jätta (vt lõik 4.4).

Hüpertensioon

Enne igat ramutsirumabi manustamiskorda tuleb kontrollida patsientidel vererõhku ja kui see on kliiniliselt näidustatud, tuleb seda ravida. Tõsise hüpertensiooni korral tuleb ramutsirumab-ravi ajutiselt katkestada, kuni see saadakse ravimite abil kontrolli alla. Kui meditsiiniliselt olulist hüpertensiooni ei ole võimalik antihüpertensiivse raviga ohutult kontrollida, tuleb ramutsirumab-ravi lõplikult ära jätta (vt lõik 4.4).

Proteinuuria

Ravi ajal ramutsirumabiga tuleb patsiente proteinuuria tekke või selle süvenemise suhtes jälgida. Kui valgusisaldus uriinis on ribameetodil $\geq 2+$, tuleb koguda 24 -tunni uriin. Kui valgusisaldus uriinis 24 tunni jooksul ületab ≥ 2 g, tuleb ramutsirumab-ravi ajutiselt katkestada. Kui valgusisaldus langeb < 2 g/24 tunni uriinis, võib ravi taasalustada vähendatud annusega (vt tabel 3). Kui ööpäevase uriini valgusisaldus uuesti tõuseb ≥ 2 g, on soovitatav vähendada teistkordselt annust (vt tabel 3).

Ramutsirumab-ravi tuleb lõplikult ära jätta 24-tunni uriini valgusisalduse suurenedes > 3 g või nefrootilise sündroomi tekkimisel.

Tabel 3: Ramutsirumabi annuse vähendamine proteinuuria korral

Ramutsirumabi algannus	Esimene annuse vähendamine kuni	Teine annuse vähendamine kuni
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Plaaniline operatsioon või probleemne haavaparanemine

Ramutsirumab-ravi tuleb vähemalt 4 nädalat enne plaanilist operatsiooni ajutiselt katkestada. Ramutsirumab-ravi tuleb haavade paranemise komplikatsioonide esinemisel ajutiselt katkestada seniks, kuni haavad on täielikult paranenud (vt lõik 4.4).

Lõplik ärajätmine

Ramutsirumab-ravi tuleb lõplikult ära jätta järgmistel juhtudel:

Tõsised arteriaalsed trombemboolilised juhud (vt lõik 4.4).

Gastrointestinaalsed perforatsioonid (vt lõik 4.4).

Tõsised verejooksud: 3. või 4. astme verejooks (NCI CTCAE) (vt lõik 4.4).

Spontaanne fistuli teke (vt lõik 4.4).

Hepaatiline entsefalopaatia või hepatorenaalne sündroom (vt lõik 4.4).

Paklitakseeli annuse kohandamine

Paklitakseeli annuse vähendamine peab põhinema patsiendil esineva toksilisuse astmel. NCI CTCAE 4. astme hematoloogilise toksilisuse või paklitakseeliga seotud 3. astme mitte-hematoloogilise toksilisuse esinemisel on soovitatav paklitakseeli annust kõikide järgnevate ravitsüklike jaoks vähendada 10 mg/m² võrra. Kui need toksilisused püsivad või tekivad uuesti, on soovitatav teistkordne annuse vähendamine 10 mg/m² võrra.

FOLFIRI annuse kohandamine

FOLFIRI üksikkomponentide annuste vähendamine peab põhinema patsiendil esineva spetsiifilise toksilisuse astmel. FOLFIRI iga üksikkomponendi annuse modifitseerimist tuleb läbi viia individuaalselt ja soovitusel on antud tabelis 4. Tabelis 5 on toodud üksikasjad FOLFIRI üksikkomponentide annustamise edasilükkamiseks või annuse vähendamiseks järgmise tsükli ajal põhinedes spetsiifilise kõrvaltoime maksimaalsele astmele.

Tabel 4: FOLFIRI annuse vähendamine

- FOLFIRI komponent ^a	- Annuse tase			
	- Algannus	- -1	- -2	- -3
- Irinotekaan	- 180 mg/m ²	- 150 mg/m ²	- 120 mg/m ²	- 100 mg/m ²
- 5-FU boolus	- 400 mg/m ²	- 200 mg/m ²	- 0 mg/m ²	- 0 mg/m ²
- 5-FU infusioon	- 2400 mg/m ² 46...48 tunni jooksul	- 2000 mg/m ² 46...48 tunni jooksul	- 1600 mg/m ² 46...48 tunni jooksul	- 1200 mg/m ² 46...48 tunni jooksul

- ^a 5-FU = 5-fluorouratsiil.

Tabel 5: FOLFIRI komponentide annuse modifitseerimine spetsiifiliste kõrvaltoimete tõttu

Kõrvaltoime	NCI CTCAE aste	Annuse modifitseerimine kõrvaltoime ilmnemisele järgneva tsükli 1. päeval	
Diarröa	2	Kui diarröa taandub \leq 1. astmele, vähendage 5-FU annust 1 annusetaseme võrra. Diarröa taastumisel 2. astmele, vähendage 5-FU ja irinotekaani annust 1 annuse taseme võrra.	
	3	Kui diarröa taastus \leq 1. astmele, vähendage 5-FU ja irinotekaani annust 1 annuse taseme võrra.	
	4	Kui diarröa taastus \leq 1. astmele, vähendage 5-FU ja irinotekaani annust 2 annuse taseme võrra. Kui 4. astme diarröa ei taandu \leq 1. astmele, peatage 5-FU ja irinotekaani manustamine maksimaalselt 28* päevaks kuni diarröa taandumiseni \leq 1. astmeni.	
Neutropeenia või trombotsütopeenia		<u>Tabel 2 hematoloogilised kriteeriumid on täidetud</u>	<u>Tabel 2 hematoloogilised kriteeriumid ei ole täidetud</u>
	2	Annust ei ole vaja muuta	Vähendage 5-FU ja irinotekaani annust 1 annuse taseme võrra.
	3	Vähendage 5-FU ja irinotekaani annust 1 annuse taseme võrra.	Lükake 5-FU ja irinotekaani manustamine maksimaalselt 28* päeva edasi kuni kõrvaltoime taandub \leq 1. astmeni, seejärel vähendage 5-FU ja irinotekaani annust 1 annuse taseme võrra.
	4	Vähendage 5-FU ja irinotekaani annust 2 annuse taseme võrra.	Lükake 5-FU ja irinotekaani manustamine maksimaalselt 28* päeva edasi kuni kõrvaltoime taandub \leq 1. astmeni, seejärel vähendage 5-FU ja irinotekaani annust 2 annuse taseme võrra.
Stomatiit/mukosiit	2	Kui stomatiit/mukosiit on taandunud \leq 1. astmele, vähendage 5-FU annust 1 annuse taseme võrra. Stomatiidi taastekkel 2. astmeni, vähendage 5-FU annust 2 annuse taseme võrra.	
	3	Kui stomatiit/mukosiit on taandunud \leq 1. astmeni, vähendage 5-FU annust 1 annuse taseme võrra. Kui 3. astme mukosiit/stomatiit ei taandu \leq 1. astmeni, lükake 5-FU manustamine maksimaalselt 28* päeva edasi kuni kõrvaltoime taandub \leq 1. astmeni, seejärel vähendage 5-FU annust 2 annuse taseme võrra.	
	4	Ärge manustage 5-FU maksimaalselt 28* päeva kuni taandumiseni \leq 1. astmeni, seejärel vähendage 5-FU annust 2 annuse taseme võrra.	

Febriilne neutropeenia		<u>Tabel 2 hematoloogilised kriteeriumid on täidetud ja palavik langenu</u>	<u>Tabel 2 hematoloogilised kriteeriumid ei ole täidetud ja palavik on langenu</u>
		Vähendage 5-FU ja irinotekaani annust 2 annuse taseme võrra.	Lükake 5-FU ja irinotekaani manustamine maksimaalselt 28* päeva edasi kuni kõrvaltoime taandub ≤ 1. astmeni, seejärel vähendage 5-FU ja irinotekaani annust 2 annuse taseme võrra. Kaaluge käärsoolt stimuleeriva faktori kasutamist enne järgmist tsükli.

*28-päevane periood algab kõrvaltoime ilmnemisele järgneva tsükli 1. päevast.

Dotsetakseeli annuse kohandamine

Dotsetakseeli annuse vähendamine peab põhinema patsiendil esineva toksilisuse astmel. Patsientidel, kellel tekib kas febriilne neutropeenia, neutrofiile < 500 rakku/mm³ enam kui üheks nädalaks, tõsised või kumulatiivsed nahareaktsioonid või muud 3. või 4. astme mitte-hematoloogilised toksilisused dotsetakseeli ravi ajal, tuleb ravi katkestada kuni toksilisuse taandumiseni. Soovitav on dotsetakseeli annust kõikide järgnevate ravitsüklike jaoks vähendada 10 mg/m² võrra. Kui need toksilisused püsivad või tekivad uuesti, on soovitatav teistkordne annuse vähendamine 15 mg/m² võrra. Ida-Aasia patsientidel, kellel alustati ravi algannusega 60 mg/m², tuleb sellisel juhul ravi dotsetakseeliga katkestada (vt “Annustamine”).

Patsientide erigrupid

Eakad

Olulistest uuringutest saadud piiratud andmed ei ole näidanud, et 65-aastased ja vanemad patsiendid oleksid suurema kõrvaltoimete tekkeriskiga kui alla 65-aastased patsiendid. Annust ei soovitata vähendada (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidega ei ole Cyramza vormikohaseid uuringuid läbi viidud. Kliinilised andmed näitavad, et kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Annust ei soovitata vähendada.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidega ei ole Cyramza vormikohaseid uuringuid läbi viidud. Kliinilised andmed tõendavad, et kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidele ramutsirumabi manustamise kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Annust ei soovitata vähendada.

Lapsed

Cyramza ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (< 18 -aastased) ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Ramutsirumabi kasutamine lastel kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi näidustuste või käärsoole- ja pärasoole adenokartsinoomi, kopsuvähi ja hepatotsellulaarse kartsinoomi raviks ei ole asjakohane.

Manustamisviis

Cyramza on intravenoosseks kasutamiseks. Pärast lahjendamist manustatakse Cyramza't intravenoosse infusioonina ligikaudu 60 minuti jooksul. Ravimit ei tohi manustada intravenoosse boolussüstena või kiire süstina. Vajaliku, ligikaudu 60-minutilise infusioonikiiruse tagamiseks, ei tohi ületada maksimaalset infusioonikiirust 25 mg/minutis, selle asemel võib infusiooni aega pikendada. Infusiooni ajal tuleb patsienti jälgida infusioonireaktsioonide tekke suhtes (vt lõik 4.4) ning tagada vajalike esmaabivahendite olemasolu.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

NSCLC patsientide puhul on ramutsirumab vastunäidustatud juhul, kui tuumoris esineb kavitatsioon või kui tuumor on levinud suurtesse veresoontesse (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Arteriaalse trombemboolia juhtumid

Kliinilistes uuringutes on teatatud tõsistest, mõnikord letaalistest arteriaalse trombemboolia juhtudest (AT), sh müokardiinfarktist, südameseiskumisest, tserebrovaskulaarsetest juhtudest ja ajuisheemiast. Ramutsirumabi kasutamine tuleb raskete AT-juhtudega patsientidel püsivalt katkestada (vt lõik 4.2).

Seedetrakti perforatsioonid

Ramutsirumab on antiangiogeenne ravim ja see võib suurendada seedetrakti perforatsioonide riski. Ramutsirumabiga ravitud patsientidel on teatatud seedetrakti perforatsioonide juhtudest. Ramutsirumabi kasutamine tuleb patsientidel, kellel esineb seedetrakti perforatsioone, lõplikult ära jätta (vt lõik 4.2).

Tugev veritsus

Ramutsirumab on antiangiogeenne ravim ja see võib suurendada tugevate veritsuste riski. Ramutsirumabi kasutamine tuleb 3. või 4. astme veritsusega patsientidel lõplikult ära jätta (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel on eelsoodumus veritsustele ning keda ravitakse antikoagulantide või sarnaste ravimitega, mis suurendavad veritsusriski, tuleb jälgida vererakkude arvu ja hüübimisnäitajaid. HCC-ga patsiente, kellel esinevad portaalhüpertensiooni tunnused või kellel on anamneesis verejooks söögitoru veenilaienditest, tuleb enne ramutsirumabiga ravi alustamist uurida söögitoru veenilaiendite suhtes ja ravida neid vastavalt tavapraktikale.

Maovähiga patsientidel, keda raviti ramutsirumabi ja paklitakseelega, on teatatud raskest seedetrakti verejooksust, sh letaalistest juhtudest ja metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel, keda raviti ramutsirumabiga kombinatsioonis FOLFIRI-ga.

Pulmonaalne veritsus NSCLC patsientidel

Lamerakulise histoloogiaga patsientidel on tõsise pulmonaalse veritsuse esinemise risk suurem. Siiski, ei täheldatud REVEL uuringus ramutsirumabiga ravitud lamerakulise histoloogiaga patsientidel pulmonaalse veritsuse 5. astme ületamist. Olenemata histoloogiast, hiljutise pulmonaalse veritsusega (> 2,5 ml või helepunane veri) NSCLC patsiendid, nagu ka algtaseme tuumorisese kavitatsiooni olemasolu tõestusega patsiendid, või need patsiendid, kellel on leitud tuumori paiknemine suurtes veresoontes või nende katmine, jäeti uuringust välja (vt lõik 4.3). Patsiendid, kes said ükskõik millist antikoagulantravi, jäeti välja REVEL NSCLC uuringust ja pikaajalist ravi mittesteroidsete

põletikuvastaste või trombivastaste ravimitega saanud patsiendid jäeti välja REVEL ja RELAY NSCLC uuringutest. Aspiriini kasutamine annustes 325 mg/ööpäevas oli lubatud (vt lõik 5.1).

Infusioonireaktsioonid

Ramutsirumabi kliinilistes uuringutes teatati infusioonireaktsioonidest. Enamus juhte ilmnes ramutsirumabi esimese või teise infusiooni ajal või selle järgselt. Patsiente tuleb infusiooni ajal jälgida ülitundlikkuse sümptomite osas. Sümptomiteks on külmavärinad/treemor, seljavalu/spasmid, valu ja/või pigistustunne rinnus, külmavärinad, kuumahood, düspnoe, hingeldamine, hüpoksia ja paresteesia. Rasketel juhtudel on sümptomite hulgas ka bronhospasm, supraventrikulaarne tahhükardia ja hüpotensioon. Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. astme IR, tuleb ramutsirumabi kasutamine koheselt ja lõplikult katkestada (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon

Ramutsirumabi saanud patsientidel teatati võrreldes platseeboga raske hüpertensiooni suuremat esinemist. Enamusel juhtudel kontrolliti hüpertensiooni tavapärase kõrgvererõhuvastase raviga. Patsiendid, kellel oli kontrollimatu hüpertensioon, jäeti uuringutest välja: ramutsirumab-ravi ei tohi sellistel patsientidel alustada enne kui eelnev hüpertensioon on kontrolli all. Ramutsirumabiga ravitavatel patsientidel tuleb lasta kontrollida oma vererõhku. Raske hüpertensiooni korral tuleb ramutsirumab-ravi katkestada, kuni seisund on ravimitega kontrolli alla saadud. Ramutsirumab-ravi tuleb lõplikult ära jätta, kui meditsiiniliselt oluline hüpertensioon ei allu kõrgvererõhuvastasele ravile (vt lõik 4.2).

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom

Ramutsirumabi saavatel patsientidel on harva teatatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) tekkest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. PRES-i sümptomiteks võivad olla krambihood, peavalu, iiveldus/oksendamine, nägemise kaotus või teadvuse häired koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma. PRES-i diagnoosi peab kinnitama aju piltdiagnostika uuring (nt magnetresonantsmograafia). PRES-i tekkimisel tuleb ravi ramutsirumabiga lõpetada. Ramutsirumabiga ravi taasalustamise ohutus patsientidel, kellel tekib PRES ja kes paranevad, on teadmata.

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-rajaja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne Cyramza kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Probleemne haavaparanemine

Ramutsirumabi toimet ei ole uuritud tõsiste või mitteparanevate haavadega patsientidel. Loomuuringus ei mõjutanud ramutsirumab haavade paranemist. Kuna ramutsirumab on antiangiogeenne ravim, võib ta siiski omada negatiivset toimet haavaparanemisele, mistõttu peab ramutsirumab-ravist hoiduma vähemalt 4 nädala jooksul enne plaanilist operatsiooni. Otsus kirurgilise sekkumise järgselt ramutsirumab-ravi juurde tagasipöördumise kohta peab tuginema haavaparanemise kliiniliselt adekvaatselt hindamisele.

Kui patsiendil ilmneb ravi ajal komplikatsioone haava paranemisel, tuleb ramutsirumab-ravi kuni haava täieliku paranemiseni katkestada (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Ramutsirumabi tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on raske maksatsirroos (Child-Pugh B või C), tsirroos koos maksa entsefalopaatia, tsirroosist tingitud kliiniliselt oluline astsiit või hepatorenaalne sündroom. Nendelt patsientidelt saadud efektiivsus- ja ohutusandmeid on väga piiratud hulgal. Ramutsirumabi tohib sellistel patsientidel kasutada ainult juhul, kui võimalikud ravist saadavad kasud kaaluvad üles progressiivse maksakahjustuse võimaliku riski.

HCC-ga patsientide seas oli hepaatilise entsefalopaatia teatamissagedus suurem ramutsirumabiga ravitud kui platseebot saanud patsientidel (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hepaatilise

entsefalopaatia kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Hepaatilise entsefalopaatia või hepatorenaalse sündroomi tekkimisel tuleb ravi ramutsirumabiga alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2).

Südamepuudulikkus

Ramutsirumabi kliiniliste uuringute koondandmete põhjal teatati südamepuudulikkuse esinemissagedusest arvuliselt sagedamini patsientidel, kes said ramutsirumabi kombinatsioonis erinevate keemiaravi režiimidega või erlotiniibiga, võrreldes keemiaravi või erlotiniibi monoteeraapiaga. Seda suurenenud esinemissagedust ei täheldatud ramutsirumabi saanud patsientidel, võrreldes platseeboga monoteeraapia kliinilistes uuringutes. Turuletulekujärgselt täheldati südamepuudulikkust ramutsirumabi saanud patsientidel enamasti kombinatsioonis paklitakseeliga. Patsiente tuleb ravi ajal jälgida südamepuudulikkuse kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes ning südamepuudulikkuse kliiniliste nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb kaaluda ravi katkestamist. Vt lõik 4.8.

Fistul

Cyramza'ga ravitavatel patsientidel võib esineda suurenenud risk fistuli kujunemiseks. Patsientidel, kellel kujuneb fistul, tuleb ramutsirumab-ravi katkestada (vt lõik 4.2).

Proteinuuria

Ramutsirumabi saanud patsientidel teatati proteinuuria suurenenud esinemissagedusest võrreldes platseeboga. Ravi ajal ramutsirumabiga tuleb patsiente proteinuuria tekke või selle süvenemise suhtes jälgida. Kui valgusisaldus uriinis on ribameetodil $\geq 2+$, tuleb koguda 24-tunni uriin. Kui valgusisaldus uriinis 24 tunni jooksul ületab ≥ 2 g, tuleb ramutsirumab-ravi ajutiselt katkestada. Kui valgusisaldus langeb < 2 g/24 tunni uriinis, võib ravi taasalustada vähendatud annusega. Kui ööpäevase uriini valgusisaldus uuesti tõuseb ≥ 2 g, on soovitatav vähendada teistkordselt annust. Ramutsirumab-ravi tuleb lõplikult ära jätta 24-tunni uriini valgusisalduse suurenedes > 3 g või nefrootilise sündroomi tekkimisel (vt lõik 4.2).

Stomatiit

Ramutsirumabi kombinatsioonis kemoteeraapiaga saavatel patsientidel on teatatud stomatiidi sagenenud esinemisest võrreldes patsientidega, kes saavad platseebot pluss kemoteeraapiat. Stomatiidi sümptomite ilmnemisel tuleb koheselt alustada sümptomaatilise raviga.

Neerukahjustus

Ramutsirumabiga ravitavate raske neerupuudulikkusega patsientide (kreatiini kliirens 15...29 ml/min) kohta on saadaval piiratud ohutusandmed (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Eakad NSCLC patsiendid

Patsientidel, kes said ramutsirumabi kombinatsioonis dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks haiguse progresseerumisel plaatinol-põhineva kemoteeraapia järgselt, täheldati vanusega vähenevat efektiivsust (vt lõik 5.1). Vanuse, sooritusvõimega ja kemoteeraapia taluvusega seotud võimalikke toimeid tuleb enne ravi alustamist eakatel põhjalikult kaaluda (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Ramutsirumabi kasutamisel kombinatsioonis erlotiniibiga EGFR-i aktiveerivate mutatsioonidega NSCLC esmavaliku raviks esines 70-aastastel ja vanematel patsientidel alla 70-aastaste patsientidega võrreldes sagedamini ≥ 3 . raskusastme kõrvaltoimeid ja erineva raskusastmega tõsiseid kõrvaltoimeid.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 10 ml viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab ligikaudu 85 mg naatriumi ühes 50 ml viaalis. See on võrdne ligikaudu 4 %-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ramutsirumabi ja paklitakseeli vahel ravimite vahelisi koostoimeid ei täheldatud. Koosmanustamisel ramutsirumabiga paklitakseeli farmakokineetika ei muutu ja ramutsirumabi farmakokineetika ei muutu paklitakseeliga koosmanustamisel. Irinotekaani ja tema aktiivse metaboliidi SN-38 farmakokineetika ei muutu ramutsirumabiga koosmanustamisel. Koosmanustamisel ramutsirumabiga dotsetakseeli või erlotiniibi farmakokineetika ei muutu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/Kontratseptsioon naistel

Rasestumisvõimelistel naistel tuleb soovitada vältida rasedust Cyramza ravi ajal ja neid tuleb teavitada võimalikust ohust rasedusele ja lootele. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast viimast ramutsirumabi annust efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Ramutsirumabi kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad. Loomkatsed on reproduktiivtoksilisuse osas ebapiisavad (vt lõik 5.3). Kuna angiogenees on raseduse säilitamise ja loote arengu seisukohast kriitilise tähtsusega, võib angiogeneesi pärssimine ramutsirumab-ravi käigus kahjustada rasedust, sh loodet. Cyramza't tohib kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu emale õigustab võimalikku riski raseduse kulule. Kui patsient rasestub ramutsirumab-ravi ajal, tuleb teda teavitada võimalikust riskist raseduse säilitamisele ja ohust lootele. Cyramza't ei soovitata kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Imetamine

Ei ole teada, kas ramutsirumab eritub inimese rinnapiima. Eritumine rinnapiima ja suukaudne imendumine on eeldatavasti vähene. Kuna riski imetatavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada, tuleb imetamine katkestada Cyramza ravi ajaks ja vähemalt 3 kuuks pärast viimast annust.

Fertiilsus

Ramutsirumabi toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsetele tuginedes võib naiste fertiilsus olla ramutsirumab-ravi ajal kahjustatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Cyramza ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui patsientidel tekivad sümptomid, mis mõjutavad nende keskendumis- ja reaktsioonivõimet, on neil soovitatav nende sümptomite kadumiseni mitte juhtida autot või käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige tõsisemad ramutsirumabi raviga (monoravina või koos tsütotoksilise keemiaraviga) seonduvad sümptomid olid:

- Seedetrakti perforatsioon (vt lõik 4.4)
- Tõsine seedetrakti verejooks (vt lõik 4.4)
- Arteriaalse trombemboolia juhud (vt lõik 4.4)
- Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (vt lõik 4.4)

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed ramutsirumabi monoteraapiat saanud patsientidel olid: perifeersed tursed, hüpertensioon, kõhulahtisus, kõhuvalu, peavalu, proteiinuuria ja trombotsütopeenia.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed ramutsirumabi kombinatsioonis kemoteraapiaga saanud patsientidel olid: väsimus/asteenia, neutropeenia, kõhulahtisus, ninaverejooks ja stomatiit.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed ramutsirumabi kombinatsioonis erlotiniibiga saanud patsientidel olid: infektsioonid, kõhulahtisus, hüpertensioon, stomatiit, proteinuuria, alopeetsia ja ninaverejooks.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelites 6 ja 7 allpool on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati platseebokontrolliga III faasi kliinilistes uuringutes ramutsirumabi kasutamisel monoteraapiana maovähi ja HCC raviks või kombinatsioonis erinevate kemoteraapia skeemide või erlotiniibiga maovähi, metastaatilise kolorektaalvähi ja NSCLC raviks. Kõrvaltoimed on allpool loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi.

Tabelites toodud kõrvaltoimete esinemissageduse klassifitseerimiseks on kasutatud järgmist konventsiooni:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud kahaneva raskusastmega.

Tabel 6: Kõrvaltoimed, millest on teatatud patsientidel, kes said ramutsirumabi monoterapiat III faasi kliinilistes uuringutes (REGARD, REACH-2 ja REACH patsiendid alfafetoproteiini tasemega ≥ 400 ng/ml)

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia ^a	Neutropeenia ^a	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüpokaleemia ^{a,b} Hüponatreemia ^a Hüpoalbumineemia ^a	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Hepaatiline entsefalopaatia ^c	
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ^{a,d}	Arteriaalsed tromboolilised tüsistused ^a	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu ^{a,e} Kõhulahtisus	Sooleobstruktsioon ^a	Seedetrakti perforatsioon ^a
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve ^a	
Neerude ja kuseteede häired	Proteinuuria ^{a,f}		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeersed tursed	Infusiooniga seotud reaktsioonid ^a	

^a Terminid esindavad pigem sarnaste meditsiiniliste juhtumite gruppi kui üksikjuhtumit või eelistatud terminit.

^b Hõlmab: hüpokaleemia ja vere kaaliumisisalduse vähenemine.

^c Põhineb uuringutel REGARD-2 ja REACH (ramutsirumabi monoterapia HCC korral). Hõlmab hepaatilist entsefalopaatiat ja maksakoomat.

^d Hõlmab: vererõhu tõus ja hüpertensioon.

^e Hõlmab: kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja maksapiirkonna valu.

^f Hõlmab ühte nefrootilise sündroomi juhtu.

Tabel 7: III faasi kliinilistes uuringutes (RAINBOW, REVEL, RAISE ja RELAY) ramutsirumabi kombinatsioonis kemoterapia või erlotiniibiga saanud patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid ^{j,k}	Sepsis ^{a,b}	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia ^a Leukopeenia ^{a,c} Trombotsütopeenia ^a Aneemia ^j	Febriilne neutropeenia ^d	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüpoalbumineemia ^a Hüponatreemia ^a	
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^j		

Südame häired			Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ^{a,c}		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks	Kopsuverejooks ^{j,l}	
Seedetrakti häired	Stomatiit Kõhulahtisus	Seedetrakti verejooksu episoodid ^{a,f} Seedetrakti perforatsioon ^a Igemete veritsus ^j	
Naha ja nahaaluskoeh kahjustused	Alopeetsia ⁱ	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom ^g	
Neerude ja kuseteede häired	Proteинуuria ^{a,h}		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^{a,i} Limaskestapõletik ^d Perifeersed tursed		

^a Terminid esindavad pigem sarnaste meditsiiniliste juhtumite gruppi kui üksikjuhtumit või eelistatud terminit.

^b Põhineb uuringul RAINBOW (ramutsirumab pluss paklitakseel).

^c Põhineb uuringul RAINBOW (ramutsirumab pluss paklitakseel). Hõlmab: leukopeenia ja valgevereliblede arvu vähenemine.

^d Põhineb uuringul REVEL (ramutsirumab pluss dotsetakseel).

^e Hõlmab: vererõhu tõus, hüpertensioon ja hüpertensiivne kardiomiopaatia.

^f Põhineb uuringutel RAINBOW (ramutsirumab pluss paklitakseel) ja RAISE (ramutsirumab pluss FOLFIRI).

Hõlmab: pära- ja kõhulahtisus, maoverejooks, seedetrakti verejooks, hematemees, hematotseesia, verejooks hemorroididest, Mallory-Weiss'i sündroom, meleena, söögitoru verejooks, pärasoole verejooks ja seedetrakti ülaosa verejooks.

^g Põhineb uuringul RAISE (ramutsirumab pluss FOLFIRI).

^h Hõlmab nefrootilise sündroomi juhtusid.

ⁱ Põhineb uuringutel RAINBOW (ramutsirumab pluss paklitakseel) ja REVEL (ramutsirumab pluss dotsetakseel). Hõlmab: väsimus ja asteenia.

^j Põhineb uuringul RELAY (ramutsirumab pluss erlotiniib).

^k Infektsioonid hõlmavad kõiki eelistatud termineid, mis kuuluvad organsüsteemi klassi „Infektsioonid ja infestatsioonid“ alla. Kõige sagedasemad ($\geq 1\%$) ≥ 3 . raskusastme infektsioonid on pneumoonia, tselluliit, paronühhia, nahainfektsioon ja kuseteede infektsioon.

^l Hõlmab: verikõha, kõrvijooks, hemotooraks (on esinenud surmaga lõppenud juhtum) ja kopsuverejooks.

Kliiniliselt olulised toimed (sh ≥ 3 . astme toimed), mida täheldati ramutsirumabiga ravitud patsientidel kliiniliste uuringute vältel ja mis seostuvad antiangiogeense raviga, olid: seedetrakti perforatsioonid, infusioonireaktsioonid ja proteinuuria (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kolorektaalvähk

Ramutsirumab kombinatsioonis FOLFIRI-ga

RAISE uuringus metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel, keda raviti ramutsirumab pluss FOLFIRI-ga, oli kõige sagedasem ($\geq 1\%$) kõrvaltoime, mis põhjustas ramutsirumab-ravi katkestamise proteinuuria (1,5 %). Kõige sagedasemad ($\geq 1\%$) kõrvaltoimed, mis põhjustasid FOLFIRI ühe või enama komponendi kasutamise katkestamise olid: neutropeenia (12,5 %), trombotsütopeenia (4,2 %), diarröa (2,3 %) ja stomatiit (2,3 %). Kõige sagedamini ärajätav FOLFIRI komponent oli 5-FU boolus.

Muudest allikatest saadud kõrvaltoimed

Tabel 8: Ramutsirumabiga seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete teatiste põhjal

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Hemangioom			
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombootiline mikroangiopaatia	
Endokriinsüsteemi häired	Hüpotüreoos			
Närvisüsteemi häired			Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom	
Südame häired				Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired				Aneurüsmid ja arteri dissektsioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düsfoonia			

^a Turuletulekujärgselt täheldati südamepuudulikkust ramutsirumabi saanud patsientidel enamasti kombinatsioonis paklitakseeliga. Vt lõik 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

Lapsed

Uuringus I4T-MC-JVDA ramutsirumabi monoterapiat saanud piiratud arvu laste põhjal uusi ohutusandmeid ei tuvastatud (vt lõik 5.1). Ühel selles uuringus osalenud patsiendil tekkis reieluu distaalse kasvuplaadi progresseeruv laienemine. Selle leiu mõju kasvule on teadmata. Uutest ohutusandmetest ei teatatud piiratud arvul lastel, kes said ravi ramutsirumabiga osana kombinatsioonravist uuringus J1S-MC-JV02 (vt lõik 5.1).

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel puuduvad andmed. Cyramza't manustati 1. faasi uuringus kuni 10 mg/kg iga kahe nädala järel, ilma, et oleks jõutud suurima talutava annuseni. Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad, VEGF/VEGFR (vaskulaarse endoteeli kasvufaktori) inhibiitorid, ATC-kood: L01FG02.

Toimemehhanism

VEGF (vaskulaarse endoteeli kasvufaktor) retseptor 2 on võtmemediaator VEGF poolt indutseeritud angiogeneesis. Ramutsirumab on inimese retseptorile suunatud antikeha, mis seondub spetsiifiliselt VEGF retseptor 2-ga ning blokeerib VEGF-A, VEGF-C ja VEGF-D seondumise. Selle tulemusel inhibeerib ramutsirumab ligandi poolt stimuleeritud VEGF retseptor 2 aktiveerumise ja sellele järgnevad signaalkomponendid, sh p44/p42 mitogeen-aktiveeritud proteiinkinaasid, neutraliseerib ligandide poolt indutseeritud proliferatsiooni ja inimese endoteeli rakkude migratsiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Maovähk

RAINBOW

Globaalne, randomiseeritud, topeltpime RAINBOW-uuring - Cyramza pluss paklitakseel *versus* platseebo pluss paklitakseel - viidi läbi lokaalselt taastekkelise ja mitteresetseeritava või metastaatilise maovähiga (sh gastroösofageaal-liidese adenokartsinoom) 665 patsiendil pärast plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldavat kemoteraapiat ilma või koos antratsükliinidega. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus ning teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid progressioonivaba elulemus ja üldine ravivastuse määr. Patsientidel pidi esinema haiguse progresseerumine ravi ajal esmavaliku preparaadiga või 4 kuu jooksul pärast viimast annust koos ECOG skaala sooritusvõimega 0...1. Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 saama Cyramza't pluss paklitakseeli (n = 330) või platseebot pluss paklitakseeli (n = 335). Randomiseerimine oli stratifitseeritud geograafilise regionaalsuse, haiguse progresseerumiseni kuluva aja järgi alates ravi algusest esmavaliku preparaadiga (< 6 kuud vs ≥ 6 kuud) ja haiguse mõõdetavuse järgi. 28-päevase ravitsükli jooksul manustati iga 2 nädala järel (1. ja 15. päeval) Cyramza't intravenoosse infusioonina annuses 8 mg/kg või platseebot. Iga 28-päevase ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval manustati paklitakseeli annuses 80 mg/m² intravenoosse infusioonina.

Enamus (75 %) uuringusse randomiseeritud patsientidest oli saanud eelnevalt kombineeritud ravi plaatina ja fluoropürimidiiniga ilma antratsükliiniga. Ülejäänud (25 %) said eelnevalt kombineeritud ravi plaatina ja fluoropürimidiiniga koos antratsükliiniga. 2/3 patsientidest progresseerus haigus juba esmavaliku ravi ajal (66,8 %). Kaks ravigruppi olid üldiselt tasakaalus ravieelsete demograafiliste ja haigust iseloomustavate näitajate poolest: vanuse mediaan 61 aastat; 71 % patsientidest mehed; 61 % heledanahalised, 35 % asiaadid; ECOG skaalal sooritusvõime 39 % 0 ja 61 % 1; 81 % patsientidest oli haigus mõõdetav ning 79 % oli maovähk; 21 % gastroösofageaal-liidese adenokartsinoom. Enamusel patsientidest (76 %) oli haigus progresseerunud 6 kuu jooksul alates esmavaliku ravi algusest. Cyramza pluss paklitakseeliga ravitud patsientidel oli ravi kestuse mediaan 19 nädalat ning platseebot pluss paklitakseeli saanutel 12 nädalat. Cyramza annuse suhtelise intensiivsuse mediaan oli 98,6 % ja platseebol 99,6 %. Paklitakseeli annuse suhtelise intensiivsuse mediaan oli 87,7 % Cyramza pluss paklitakseeli ravirühmas ja 93,2 % platseebo pluss paklitakseeli ravirühmas. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanud patsientide protsent oli sarnane: 12 % patsientidest Cyramza pluss paklitakseeli rühmas võrreldes 11 % platseebo pluss paklitakseeli rühmas. Katkestamise järgselt said süsteemset kasvajakasvatajad ravi edasi 47,9 % Cyramza't pluss paklitakseeli saanud patsientidest ning 46,0 % platseebot pluss paklitakseeli saanud patsientidest.

Cyramza't pluss paklitakseeli saanud patsientide üldine elulemus oli statistiliselt oluliselt parem võrreldes platseebot pluss paklitakseeli saanud patsientidega (riskitiheduste suhe 0,807; 95 % CI: 0,678 kuni 0,962; p = 0,0169). Elulemuse mediaani tõusu 2,3 kuud täheldati Cyramza't pluss

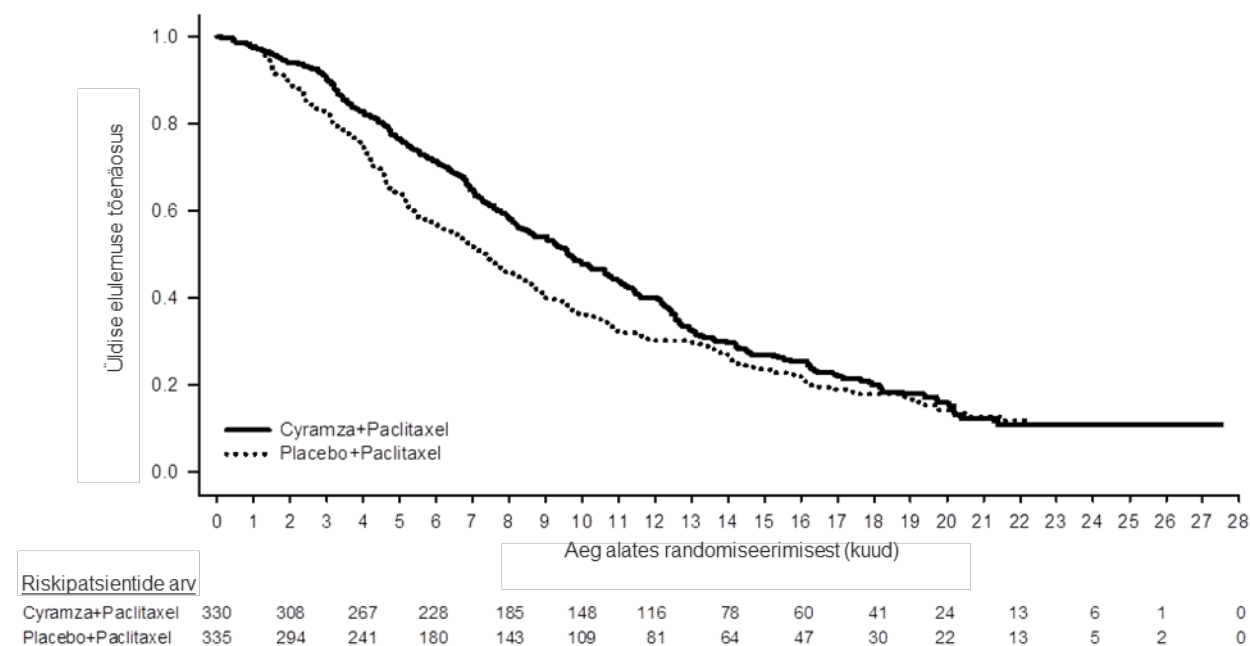
paklitakseeli saanud patsientide rühma kasuks: Cyramza't pluss paklitakseeli rühmas 9,63 kuud ning platseebo pluss paklitakseeli rühmas 7,36 kuud. Progressioonivaba elulemus oli statistiliselt oluliselt paranenud Cyramza't pluss paklitakseeli saanud patsientidel võrreldes nendega, kes said platseebot pluss paklitakseeli (riskitiheduste suhe 0,635; 95 % CI: 0,536 kuni 0,752; $p < 0,0001$). Progressioonivaba elulemuse mediaani tõusu 1,5 kuu võrra täheldati Cyramza pluss paklitakseeli rühma kasuks: see oli 4,4 kuud Cyramza pluss paklitakseeli rühmas ning 2,9 kuud platseebo pluss paklitakseeli rühmas. Objektivne ravivastuse määr (täielik ravivastus [CR] + osaline ravivastus [PR]) oli oluliselt parem Cyramza't pluss paklitakseeli saanud patsientidel võrreldes nendega, kes said platseebot pluss paklitakseeli (riski suhe 2,140; 95 % CI: 1,499 kuni 3,160; $p = 0,0001$). Üldine ravivastuse määr Cyramza pluss paklitakseeli rühmas oli 27,9 % ning platseebo pluss paklitakseeli rühmas 16,1 %. Üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse järjekindlat paranemist täheldati eelnevalt vanuse, soo ja rassi järgi määratletud alagruppides ja kõigis muudes eelnevalt määratletud alagruppides. Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 9.

Tabel 9: Efektiivsuse kokkuvõte – Ravikavatsuslik (ITT) populatsioon

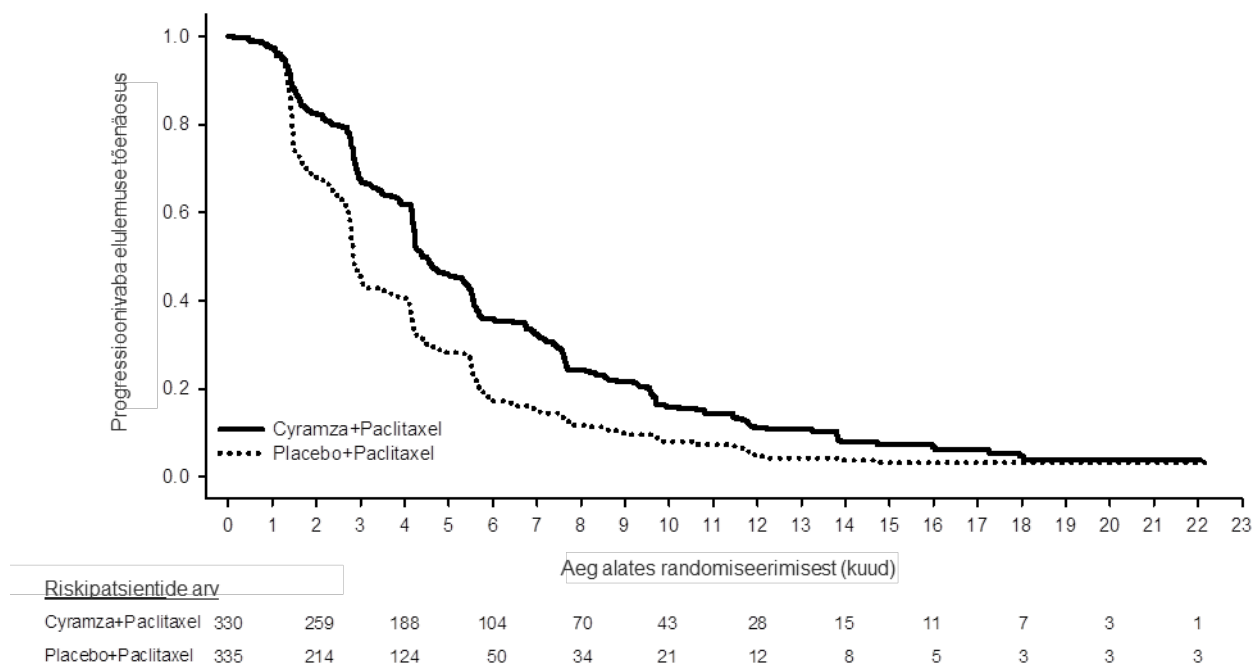
	Cyramza pluss paklitakseel N = 330	Platseebo pluss paklitakseel N = 335
Üldine elulemus, kuud		
Mediaan (95 % CI)	9,6 (8,5, 10,8)	7,4 (6,3, 8,4)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,807 (0,678, 0,962)	
p-väärtus, stratifitseeritud logaritmiline astaktest	0,0169	
Progressioonivaba elulemus, kuud		
Mediaan (95 % CI)	4,4 (4,2, 5,3)	2,9 (2,8, 3,0)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,635 (0,536, 0,752)	
p-väärtus, stratifitseeritud logaritmiline astaktest	< 0,0001	
Objektiivse ravivastuse määr (CR +PR)		
Määra protsent (95 % CI)	27,9 (23,3, 33,0)	16,1 (12,6, 20,4)
Šansside suhe (OR)	2,140 (1,449, 3,160)	
stratifitseeritud CMH p-väärtus	0,0001	

Lühendid: CI = usaldusvahemik, CR= täielik ravivastus, PR= osaline ravivastus, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

Joonis 1: Üldise elulemuse Kaplan-Meier'i kõver RAINBOW uuringus: Cyramza pluss paklitakseel versus platseebo pluss paklitakseel



Joonis 2: Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meier'i kõver RAINBOW uuringus: Cyramza pluss paklitakseel versus platseebo pluss paklitakseel



REGARD

Mitmerahvuseline, randomiseeritud, topeltpime, REGARD-uuring - Cyramza pluss parim toetav ravi versus platseebo pluss parim toetav ravi - viidi läbi lokaalselt taastekkelise ja mitteresetseeritava või metastaatilise maovähiga (sh gastroösofageaal-liidese adenokartsinoom) 355 patsiendil pärast plaatinat või fluoropürimidiini sisaldavat kemoteraapiat. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus ning teiste tulemusnäitajate hulka kuulus progressioonivaba elulemus. Patsientidel pidi esinema haiguse progresseerumine ravi ajal või 4 kuu jooksul pärast viimast esmavaliku preparaadi annust metastaatilise haiguse ravis või adjuvantravi ajal või 6 kuu jooksul pärast viimast adjuvantravi annust, lisaks pidid patsiendid ECOG skaalal omama sooritusvõimet 0...1. Uuringusse kaasamiseks oli patsientidel nõutav kogubilirubiini tase $\leq 1,5\text{mg/dl}$ ja ASAT ning ALAT ≤ 3 korda ULN või maksametastaaside olemasolul ≤ 5 korda ULN.

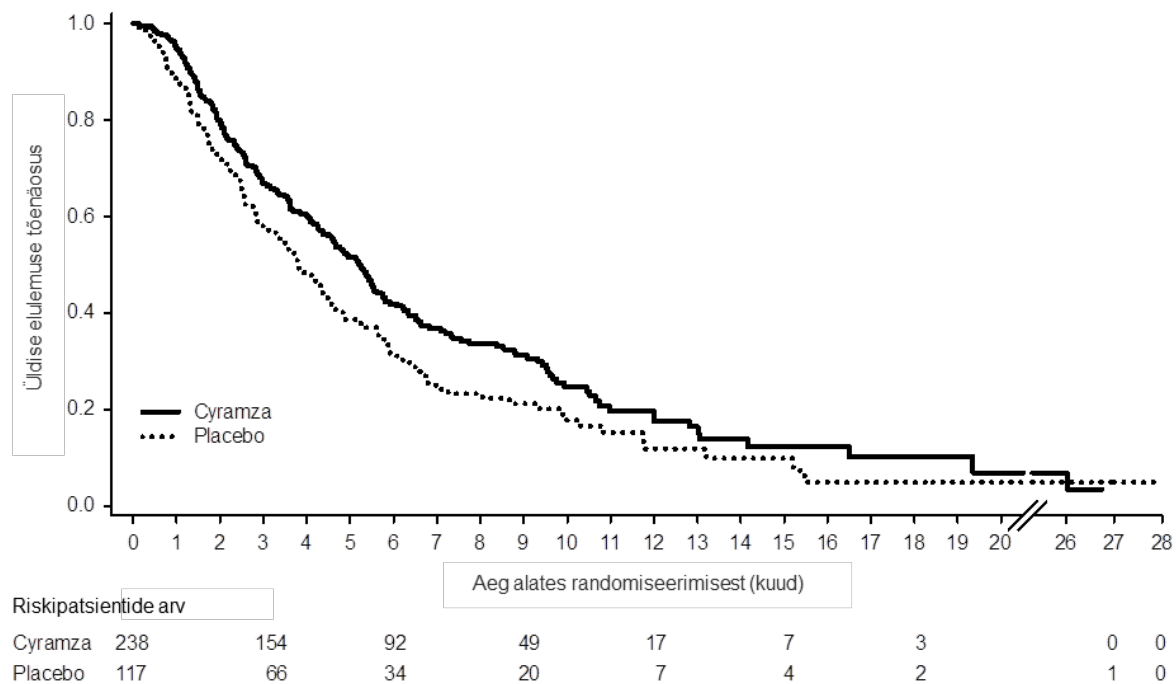
Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 saama iga 2 nädala järel kas Cyramza't intravenoosse infusioonina annuses 8 mg/kg (n = 238) või platseebot (n = 117). Randomiseerimine oli stratifitseeritud kehakaalu languse järgi eelneva 3 kuu jooksul ($\geq 10\%$ vs $< 10\%$), geograafilise regionaalsuse ja primaarse tuumori lokaliseerimise järgi (maovähk vs gastroösofageaal-liidese adenokartsinoom). Ravieelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad näitajad olid tasakaalus. ECOG skaalal sooritusvõime 72 % patsientidest 1. REGARD-uuringusse ei kaasatud ühtegi Child-Pugh B või C maksatsirroosiga patsienti. Cyramza'ga ravitud patsientidest lõpetas kõrvaltoimete tõttu ravi 11 %, platseebogrupis 6 %. Cyramza't saanud patsientide üldine elulemus oli statistiliselt oluliselt parem võrreldes platseebot saanud patsientidega (riskitiheduste suhe 0,776; 95 %CI: 0,603 kuni 0,998; $p = 0,0473$), mis vastab 22 % surmade riski vähenemisele ja elulemuse mediaani tõusule Cyramza kasutamisel kuni 5,2 kuud võrreldes 3,8 kuuga platseebo korral. Progressioonivaba elulemus oli Cyramza't saanud patsientidel statistiliselt oluliselt parem võrreldes platseebot saanud patsientidega (riskitiheduste suhe 0,483; 95 %CI: 0,376 kuni 0,620; $p < 0,0001$), mis vastab 52 % haiguse progresseerumise riski või surmade vähenemisele ja progressioonivaba elulemuse mediaani tõusule kuni 2,1 kuuni Cyramza kasutamisel võrreldes 1,3 kuuga platseebo korral. Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 10.

Tabel 10: Efektiivsuse kokkuvõte – Ravikavatsuslik (ITT) populatsioon

	Cyramza N=238	Platseebo N=117
Üldine elulemus, kuud		
Mediaan (95 % CI)	5,2 (4,4, 5,7)	3,8 (2,8, 4,7)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,776 (0,603, 0,998)	
p-väärtus, stratifitseeritud logaritmiline astaktest,	0,0473	
Progressioonivaba elulemus (PFS), kuud		
Mediaan (95 % CI)	2,1 (1,5, 2,7)	1,3 (1,3, 1,4)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,483 (0,376, 0,620)	
p-väärtus, stratifitseeritud logaritmiline astaktest,	< 0,0001	
12-nädala PFS määr % (95 % CI)	40,1 (33,6, 46,4)	15,8 (9,7, 23,3)

Lühendid: CI = usaldusvahemik

Joonis 3: Üldise elulemuse Kaplan-Meier'i kõver REGARD uuringus: Cyramza versus platseebo



Tuginedes piiratud arvu REGARD-uuringu patsientidele, kellel oli HER2-positiivne mao- või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoom ja patsientidele, keda eelnevalt raviti trastuzumabiga (RAINBOW uuringus), arvatakse olevat ebatõenäoline, et Cyramza-ravil oleks kahjustav toime või et HER2 positiivsetel maovähiga patsientidel üldse ravitoimet ei ole. RAINBOW uuringus osalenud patsientide *post hoc* mitte-stratifitseeritud alagruppide analüüs näitas eelnevalt trastuzumabiga ravitud patsientide (n = 39) suuremat elulemust (HR 0,679, 95 % CI 0,327, 1,419) ning näitas soodsat toimet ka progressioonivaba elulemuse suunas (PFS) (HR 0,399, 95 % CI 0,194, 0,822).

Kolorektaalvähk

RAISE

Globaalne, randomiseeritud, topeltpime RAISE-uuring - Cyramza pluss FOLFIRI *versus* platseebo pluss FOLFIRI – metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidega, kellel haigus progresseerus esmavaliku ravi ajal bevatsizumabi, oksaliplatiini, ja fluoropürimidiiniga või selle järgselt. Patsiendid pidid ECOG skaalal omama sooritusvõimet 0...1 ja haigus pidi olema progresseerunud 6 kuu jooksul alates esmavaliku ravimi viimasest annusest. Nõutav oli patsientide adekvaatne maksa-, neeru- ja koagulatsioonifunktsioon. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis ravile allumatu pärilik või omandatud veritsus või trombootilised häired, hiljutises anamneesis tõsine verejooks (≥ 3 . aste) või kellel oli 12 kuu jooksul enne randomiseerimist olnud arteriaalse tromboolia juhtumeid (*arterial thrombotic event*, ATE). Patsiendid jäeti uuringust välja ka juhul, kui neil oli olnud: ATE, 4. astme hüpertensioon, 3. astme proteiinuuria, 3.-4. astme verejooks või soole perforatsioon esmavaliku ravi ajal bevatsizumabiga.

Kokku randomiseeriti 1072 patsienti (1:1) saama kas Cyramza't (n = 536) annuses 8 mg/kg või platseebot (n = 536) koos FOLFIRI-ga. Kõiki ravimeid manustati intravenoosselt. FOLFIRI raviskeem oli järgmine: irinotekaani manustati annuses 180 mg/m² 90 minuti jooksul samaaegselt foliinhappega annuses 400 mg/m² 120 minuti jooksul; sellele järgnes 5-fluorouratsiili (5-FU) boolus annuses 400 mg/m² 2...4 minuti jooksul; sellele järgnes 5-FU 2400 mg/m² püsiinfusioon 46...48 tunni jooksul. Mõlemas raviharus korraldati ravitsükli komponendi saamise, lubati ravi jätkata teis(t)e komponentidega (komponendiga) kuni haiguse progresseerumiseni või kuni ilmnes vastuvõetamatu toksilisus. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus ja sekundaarsed tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus, objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja elukvaliteet (*quality of life*, QoL), kasutades Euroopa Vähiuuringute ja Ravi Keskuse elukvaliteedi küsimustikku C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30*). Randomiseerimine oli stratifitseeritud geograafilise regionaalsuse, haiguse KRAS staatuse (mutatsioon või metsikut tüüpi) ja haiguse progresseerumiseni kuluva aja järgi alates ravi algusest esmavaliku preparaadiga (< 6 kuud vs ≥ 6 kuud).

Ravieelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad näitajad olid ravigruppide vahel sarnased. Mediaanne vanus oli 62 aastat ja 40 % patsientidest olid ≥ 65 -aastased; 57 % patsientidest olid mehed; 76 % olid heledanahalised, 20 % asiaadid, ECOG skaalal sooritusvõime 49 % 0, 49 %-l patsientidest olid KRAS mutatsioon tuumorid; ja 24 % patsientidest oli haiguse progresseerumiseni kuluv aeg (TTP) < 6 kuud pärast esmavaliku rea ravi alustamist. Katkestamisejärgselt jätkati süsteemse vähivastase raviga 54 % patsientidest, kes said Cyramza't pluss FOLFIRI ja 56 % patsientidest, kes said platseebot pluss FOLFIRI-t.

Cyramza't pluss FOLFIRI-t saanud patsientide üldine elulemus oli statistiliselt oluliselt parem võrreldes platseebot pluss FOLFIRI't saanud patsientidega (riskitiheduste suhe 0,844; 95 % CI: 0,730 kuni 0,976; p = 0,0219). Elulemuse mediaani tõusu 1,6 kuud täheldati Cyramza't pluss FOLFIRI-t saanud patsientide rühma kasuks: 13,3 kuud Cyramza pluss FOLFIRI ravigrupis ja 11,7 kuud platseebo pluss FOLFIRI ravigrupis. Progressioonivaba elulemus paranes statistiliselt oluliselt Cyramza't pluss FOLFIRI-t saanud patsientide ravigrupis võrreldes platseebot pluss FOLFIRI-t saanute ravigrupiga (riskitiheduste suhe 0,793; 95 % CI: 0,697 kuni 0,903; p = 0,0005). Progressioonivaba elulemuse mediaani tõusu 1,2 kuu võrra täheldati Cyramza pluss FOLFIRI raviharu kasuks: see oli 5,7 kuud Cyramza pluss FOLFIRI ravigrupis ning 4,5 kuud platseebo pluss FOLFIRI ravigrupis. Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 11 ja joonistel 4 ning 5.

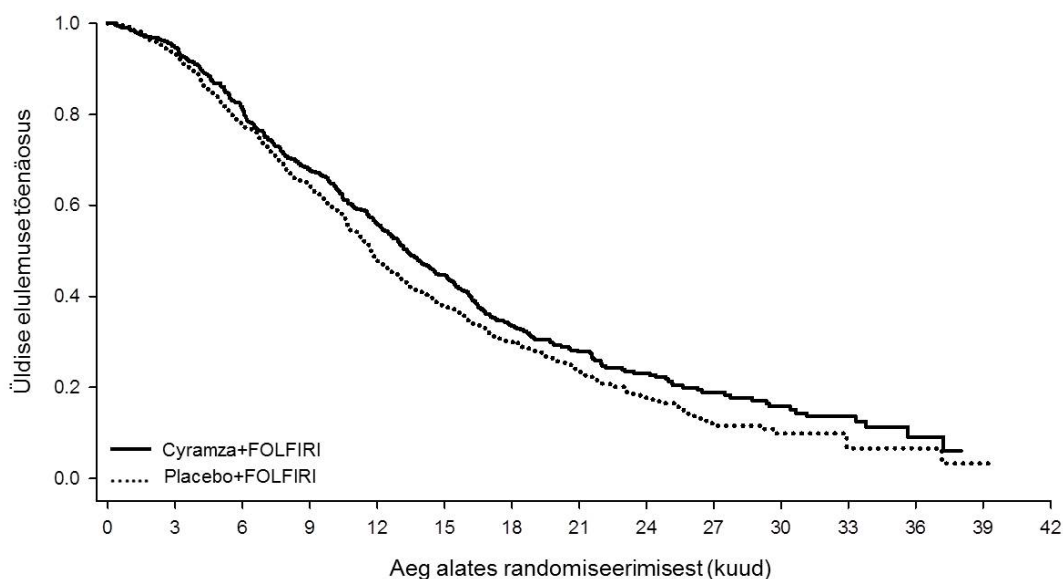
Stratifitseerimisfaktorite alusel viidi läbi üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse eelspetsifitseeritud analüüs. Üldise elulemuse riskitiheduste suhe oli KRAS metsikut tüüpi tuumoriga patsientidel 0,82 (95 % CI: 0,67 kuni 1,0) ja KRAS mutatsioon tuumoriga patsientidel 0,89 (95 % CI: 0,73 kuni 1,09). Patsientidel, kellel TTP \geq 6 kuud pärast ravi alustamist esmavaliku ravimiga oli üldise elulemuse riskitiheduste suhe 0,86 (95 % CI: 0,73 kuni 1,01), ja patsientidel, kellel oli TTP < 6 kuud pärast ravi alustamist esmavaliku ravimiga, oli riskitiheduste suhe 0,86 (95 % CI: 0,64 kuni 1,13). Progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse eelmääratletud alagrupi analüüs vastavalt vanusele (< 65 ja \geq 65 aastat), soole, rassile, ECOG skaala sooritusvõimele (0 või \geq 1), kaasatud organite arvule, ainult maksametastaasidele, tuumori primaarsele asukohale (käärsool või pärasool), kartsinoembrüonaalse antigeeni tasemele (< 200 $\mu\text{g/l}$, \geq 200 $\mu\text{g/l}$), näitas igas analüüsi grupis ravi paremust Cyramza pluss FOLFIRI ravi kasuks võrreldes platseebo pluss FOLFIRI-ga. 33st eelmääratletud alagrupi analüüsist 32 alagrupis oli üldise elulemuse riskitiheduste suhe < 1,0. Ühes alagrupis, kus riskitiheduste suhe oli > 1, olid patsiendid, kellel haigus progresseerus alates esmavaliku ravist bevatsizumabiga < 3 kuu jooksul (riskitiheduste suhe 1,02 [95 % CI: 0,68 kuni 1,55]). Selles ühes alagrupis on esindatud agressiivne haigus, mis on suhteliselt allumatu esmavaliku ravile. Mõlemas ravigrupis oli patsientidel, kel esines neutropeeniat, kõrgem üldise elulemuse mediaan võrreldes nende patsientidega, kellel neutropeeniat ei esinenud. Üldise elulemuse mediaan oli kõrgem ükskõik millise astme neutropeeniaga ramutsirumabi saanud patsientidel (16,1 kuud), võrreldes platseebo ravigrupiga (12,6 kuud). Üldise elulemuse mediaan patsientidel, kel neutropeeniat ei esinenud, oli 10,7 kuud mõlemas ravigrupis.

Table 11: Efektiivsuse kokkuvõte – Ravikavatsuslik (ITT) populatsioon

	Cyramza pluss FOLFIRI N = 536	Platseebo pluss FOLFIRI N = 536
Üldine elulemus, kuud		
Mediaan (95 % CI)	13,3 (12,4, 14,5)	11,7 (10,8, 12,7)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,84 (0,73, 0,98)	
p-väärtus, stratifitseeritud logaritmiline astaktest	0,022	
Progressioonivaba elulemus (PFS), kuud		
Mediaan (95 % CI)	5,7 (5,5, 6,2)	4,5 (4,2, 5,4)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,79 (0,70, 0,90)	
p-väärtus, stratifitseeritud logaritmiline astaktest	< 0,001	

Lühendid: CI = usaldusvahemik

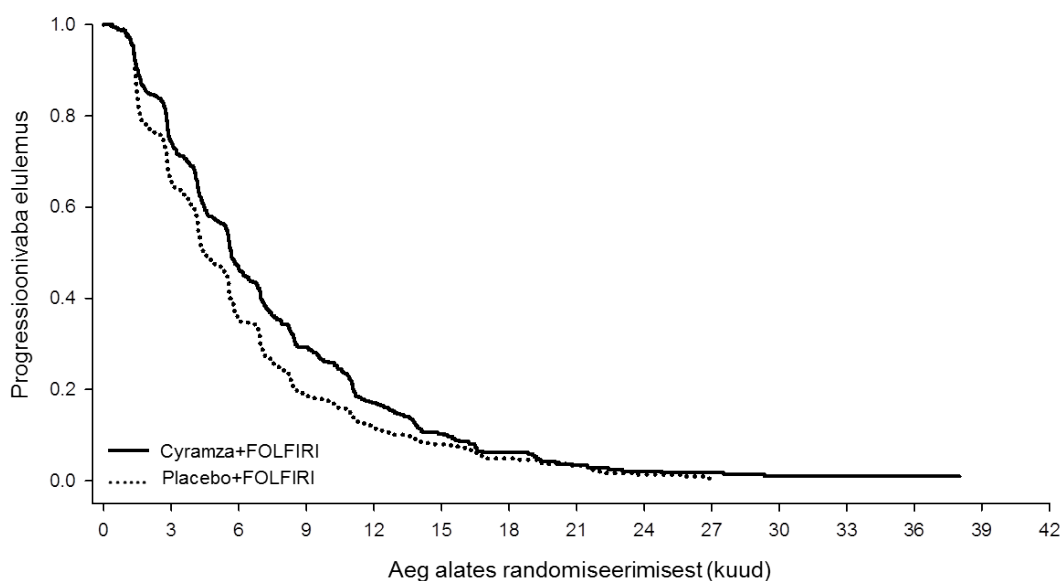
Joonis 4: Üldise elulemuse Kaplan-Meier'i kõver RAISE uuringus: Cyramza pluss FOLFIRI versus platseebo pluss FOLFIRI



Riskipatsientide arv

Cyramza+FOLFIRI	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0	0
Placebo+FOLFIRI	536	486	400	329	228	166	108	66	44	22	10	2	2	1	0

Joonis 5: Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meier'i kõver RAISE uuringus: Cyramza pluss FOLFIRI versus platseebo pluss FOLFIRI



Riskipatsientide arv

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

Üldine ravivastuse määr oli mõlemas ravigrupis (vastavalt 13,4 % vs 12,5 %, ramutsirumab pluss FOLFIRI vs platseebo pluss FOLFIRI) sarnane. Haiguse kontrolli määr (täielik ravivastus + osaline ravivastus + stabiilne haigus) oli arvuviselt parem ramutsirumab pluss FOLFIRI ravigrupis võrreldes nendega, kes said platseebot pluss FOLFIRI-t (vastavalt 74,1 % vs 68,8 %). Euroopa Vähiuuringute ja Ravi Keskuse elukvaliteedi küsimustiku C30 järgi (*The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core30*, EORTC QLQ-C30), teatasid ramutsirumab pluss FOLFIRI ravi saanud patsiendid enamuses skaala punktides ajutisest elukvaliteedi

langusest võrreldes platseebot koos FOLFIRI-ga saanud patsientidega. Esimese ravikuu järgselt oli raviharude vahel vähe erinevusi.

NSCLC

RELAY

RELAY oli ülemaailmne randomiseeritud topeltpime Cyramza't pluss erlotiniibi ja platseebot pluss erlotiniibi võrdlev III faasi uuring, kus randomiseeriti (vahekorras 1:1) 449 eelnevalt ravimata patsienti, kellel esines uuringuga liitumise ajal epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) 19. eksoni deletsiooni või 21. eksoni (L858R) aktiveerivate mutatsioonidega metastaatiline mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC). Uuringusse sobivatel patsientidel oli ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1. Ravieelsete kesknärvisüsteemi metastaaside või teadaolevate T790M EGFR-i mutatsioonidega patsiendid jäeti uuringust välja. Uuringust jäeti välja ka patsiendid, kellel esines suur risk verejooksu ja kardiovaskulaarsete sündmuste tekkeks, kaasa arvatud patsiendid, kellel oli uuringuga liitumisele eelneva 6 kuu jooksul olnud ükskõik milline arteriaalne trombootiline sündmus.

Demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused olid rühmade vahel tasakaalustatud. 77 % patsientidest olid asiaadid ja 22 % valge rassi esindajad. Cyramza pluss erlotiniibiga ravitud patsientide seas täheldati progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseebot pluss erlotiniibi saanud patsientidega (tabel 12). Alarühmades, mis olid jaotatud 19. eksoni deletsioonide ja 21. eksoni (L858R) asendusmutatsioonide, vanuse, rassi (valge rassi esindajate HR: 0,618, asiaatide HR: 0,638), suitsetamise ja mitte kunagi suitsetamise järgi, täheldati ühesuguseid tulemusi. Lõpliku PFS-i analüüsi ajal ei olnud üldise elulemuse andmed veel valmis (valmidus 17,6 %). Uuringu RELAY efektiivsustulemused on toodud tabelis 12 ja joonisel 6.

Tabel 12: Uuringu RELAY efektiivsusandmete kokkuvõte – ravikavatsuslik (ITT) populatsioon

	Cyramza pluss erlotiniib N = 224	Platseebo pluss erlotiniib N = 225
Progressioonivaba elulemus		
Juhtumite arv (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediaan – kuud (95 % CI)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,591 (0,461; 0,760)	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus	< 0,0001	
Vahepealne üldine elulemus		
Surmade arv (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Mediaan – kuud (95 % CI)	NR	NR
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,832 (0,532; 1,303)	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus	0,4209	
Objektiivse ravivastuse määr (täielik ravivastus + osaline ravivastus)		
Määr – protsent (95 % CI)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
CR, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
PR, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)

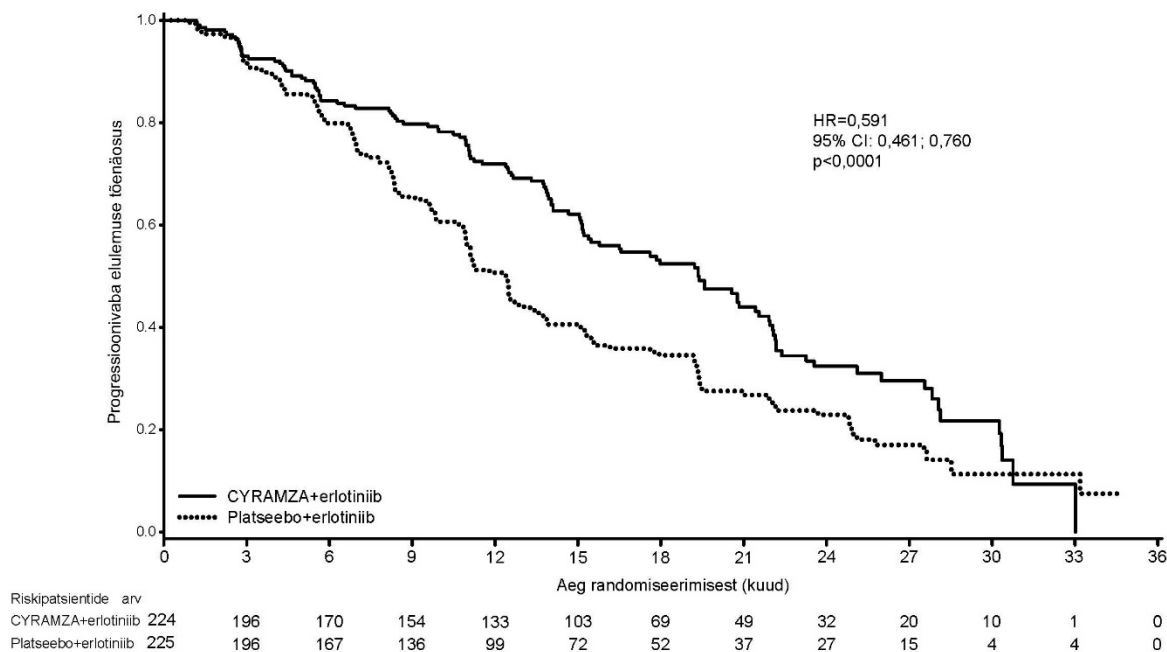
Ravivastuse kestus	N = 171	N = 168
Juhtumite arv (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Mediaan – kuud (95 % CI)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,619 (0,477; 0,805)	
Stratifitseerimata logaritmilise astak testi p-väärtus	0,0003	

Lühendid: CI = usaldusvahemik, NR = saavutamata, CR = täielik ravivastus, PR = osaline ravivastus. Üldise elulemuse (OS) testimiseks kasutati hierarhilist testimisprotseduuri. OS-i testiti ainult juhul, kui PFS oli oluline. Mõlemad tulemusnäitajad olid alfa-kaitstud.

Joonis 6: Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad Cyramza pluss erlotiniibi versus platseebo pluss erlotiniibi kasutamisel uuringus RELAY

REVEL

Randomiseeritud, topeltpime, REVEL-uuring - Cyramza pluss dotsetakseel versus platseebo pluss dotsetakseel - viidi läbi lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud lamerakulise või mitte-



lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga 1253 patsiendil, kellel haigus progresseerus plaatinal põhineva kemoterapia ajal või selle järgselt. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 saama Cyramza't pluss dotsetakseeli (n = 628) või platseebot pluss dotsetakseeli (n = 625). Randomiseerimine oli stratifitseeritud geograafilise regionaalsuse, soo, eelneva ravi ja ECOG skaala sooritusvõime alusel. Cyramza't annuses 10 mg/kg või platseebot ja dotsetakseeli annuses 75 mg/m² manustati igapäev intravenoosse infusioonina 21-päevase tsükli 1. päeval. Ida-Aasia uuringukeskustes manustati dotsetakseeli vähendatud annuses 60 mg/m² iga 21 päeva järel. Uuringust jäeti välja hiljutise tõsise kopsu- või postoperatiivse verejooksuga, kesknärvisüsteemi verejooksuga, tuumori asukohaga suurtes hingamisteedes või veresoontes, tuumorisisesse kavitatsiooni ja anamneesis ravile allumatu trombootiliste häiretega patsiendid. Lisaks jäeti uuringust välja patsiendid, kes said ükskõik millist antikoagulatsioonravi ja/või pikaajalist ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega või teiste hüübimisvastaste ainetega või ravimatu, kliiniliselt ebastabiilse aju/KNS metastaasidega patsiendid. Aspiriin annuses kuni 325 mg/ööpäevas oli lubatud (vt lõik 4.4). Kaasati piiratud arv mitte-heledanahalisi, eriti mustanahalisi patsiente (2,6 %). Seetõttu on nende patsientidega piiratud kogemus ramutsirumabi ja dotsetakseeli kasutamisest

mitteväikerakk-kopsuvähi aga ka neerukahjustuse, kardiovaskulaarse haiguse ja rasvumisega patsientidel.

Ravieelsed demograafilised ja haigust iseloomustavad näitajad olid ravigruppide vahel üldiselt tasakaalus: mediaanne vanus oli 62 aastat; 67 % patsientidest olid mehed; 82 % olid heledanahalised, 13 % asiaadid, ECOG skaalal sooritusvõime 32 %-l 0, 67 %-l 1; 73 % patsientidest oli mitte-lamerakuline histoloogia ja 26 % oli lamerakuline histoloogia. Kõige sagedamini oli eelnev ravi läbi viidud pemetrekseediga (38 %), gemtsitabiiniga (25 %), taksaaniga (24 %) ja bevatsizumabiga (14 %); 22 % patsientidest said eelnevalt säilitusravi. Dotsetakseelravi kestuse mediaan ramutsirumab pluss dotsetakseeli ravigrupis oli 14,1 nädalat (mediaanselt saadi 4 infusiooni) ja platseebo pluss dotsetakseeli ravigrupis 12,0 nädalat (mediaanselt saadi 4 infusiooni).

Cyramza't pluss dotsetakseeli saanud patsientide üldine elulemus oli statistiliselt oluliselt parem võrreldes platseebot pluss dotsetakseeli saanud patsientidega (riskitiheduste suhe 0,857; 95 % CI: 0,751 kuni 0,979; $p = 0,024$). Elulemuse mediaani tõusu 1,4 kuud täheldati Cyramza't pluss dotsetakseeli saanud patsientide rühma kasuks: 10,5 kuud Cyramza pluss dotsetakseeli ravigrupis ja 9,1 kuud platseebo pluss dotsetakseeli ravigrupis. Progressioonivaba elulemus paranes statistiliselt oluliselt Cyramza't pluss dotsetakseeli saanud patsientide ravigrupis võrreldes platseebot pluss dotsetakseeli saanute ravigrupiga (riskitiheduste suhe 0,762; 95 % CI: 0,677 kuni 0,859; $p < 0,001$). Progressioonivaba elulemuse mediaani tõusu 1,5 kuu võrra täheldati Cyramza pluss dotsetakseeli ravigrupi kasuks: see oli 4,5 kuud Cyramza pluss dotsetakseeli ravigrupis ning 3 kuud platseebo pluss dotsetakseeli raviharus. Objekttiivne ravivastuse määr (täielik ravivastus [CR] + osaline ravivastus [PR]) oli oluliselt parem Cyramza't pluss dotsetakseeli saanud patsientidel võrreldes nendega, kes said platseebot pluss dotsetakseeli (22,9 % vs 13,6 %, $p < 0,001$). Primaarne elukvaliteedi analüüs näitas ravigruppide vahel sarnast aega seisundi halvenemiseni kõikides kopsuvähi sümptomite skaala (Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)) punktides.

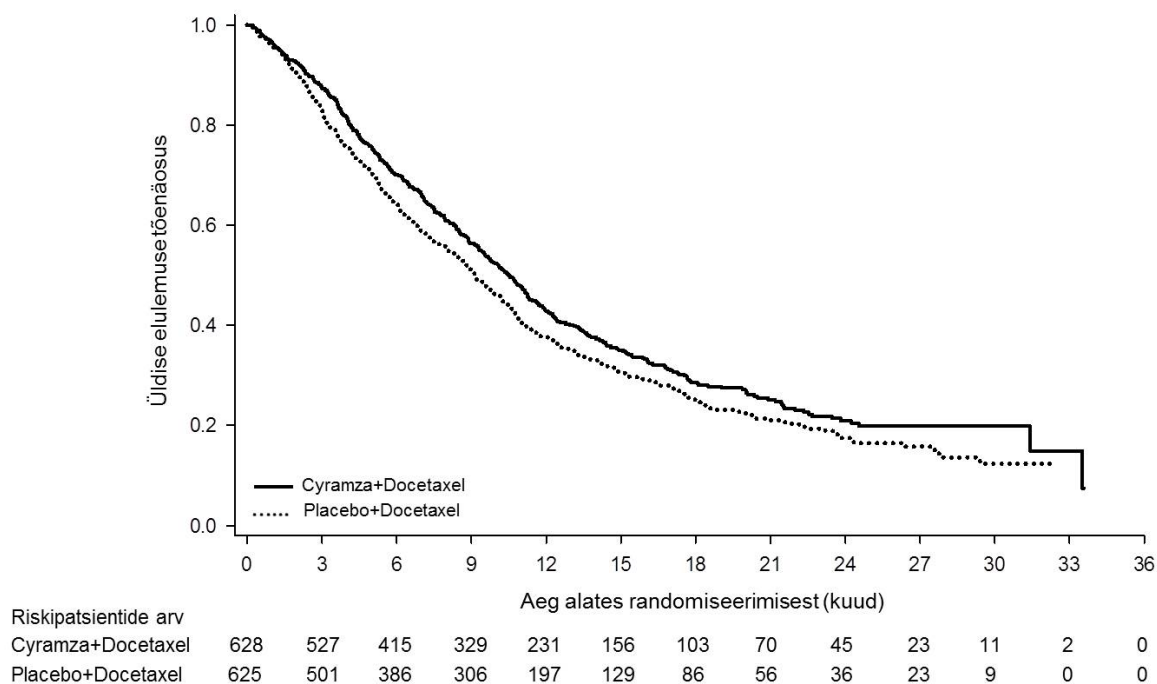
Järjekindlat paranemist (ramutsirumab pluss dotsetakseel vs platseebo pluss dotsetakseel) täheldati progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse olulistest alarühmades (kuid mitte ≥ 65 -aastaste patsientide seas (üldise elulemuse riskitiheduste suhe 1,10; 95 % CI: 0,89; 1,36; üldise elulemuse mediaan [mOS]: 9,2 vs 9,3 kuud). Üldise elulemuse alagruppide tulemuste hulka kuuluvad järgmised: mitte-lamerakulise histoloogia (riskitiheduste suhe 0,83; 95 % CI: 0,71 kuni 0,97; üldise elulemuse mediaan (mOS): 11,1 vs 9,7 kuud) ja lamerakulise histoloogia (riskitiheduste suhe 0,88; 95 % CI: 0,69 kuni 1,13; mOS: 9,5 vs 8,2 kuud); eelneva säilitusraviga patsiendid (riskitiheduste suhe 0,69; 95 % CI: 0,51 kuni 0,93; mOS: 14,4 vs 10,4 kuud); aeg alates eelneva ravi algusest < 9 kuud (riskitiheduste suhe 0,75; 95 % CI: 0,64 kuni 0,88; mOS: 9,3 vs 7,0 kuud); < 65 -aastased patsiendid (riskitiheduste suhe 0,74, 95 % CI: 0,62, 0,87; mOS: 11,3 vs 8,9 kuud). Patsientidel, kes said ramutsirumabi kombinatsioonis dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks haiguse progresseerumisel plaatinol-põhineva kemoterapia järgselt, täheldati vanusega vähenevat efektiivsust (vt lõik 5.1). Järgnevate ravigruppide vahel ei täheldatud erinevusi efektiivsuse osas patsientide alagruppides vanuses ≥ 65 aastat (üldise elulemuse riskitiheduste suhe 1,10; 95 % CI: 0,89; 1,36; üldise elulemuse mediaan [mOS]: 9,2 vs 9,3 kuud, vt lõik 4.4), eelnevalt taksaanidega ravitud patsientidel (riskitiheduste suhe 0,81; 95 % CI: 0,62 kuni 1,07; mOS 10,8 vs 10,4 kuud) ja nendel, kellel aeg alates eelneva ravi algusest oli ≥ 9 kuud (riskitiheduste suhe 0,95; 95 % CI: 0,75 kuni 1,2; mOS: 13,7 vs 13,3 kuud). Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 13.

Tabel 13: Efektiivsuse kokkuvõte – Ravikavatsuslik (ITT) populatsioon

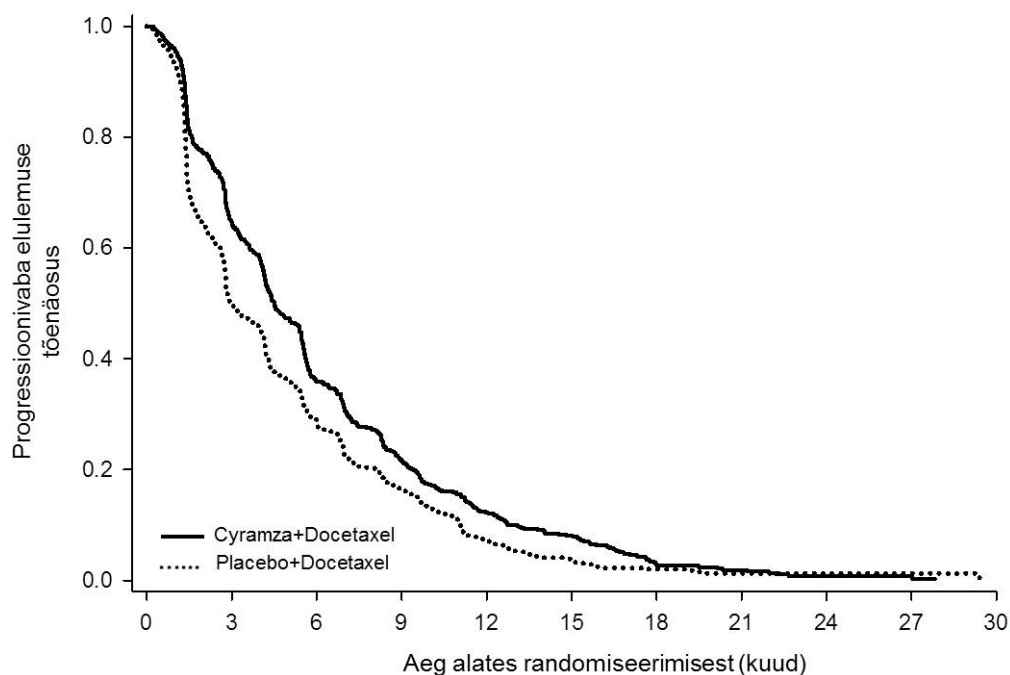
	Cyramza pluss dotsetakseel N = 628	Platseebo pluss dotsetakseel N = 625
Üldine elulemus, kuud		
Mediaan – kuud (95 % CI)	10,5 (9,5, 11,2)	9,1 (8,4, 10,0)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,857 (0,751, 0,979)	
p-väärtus, stratifitseeritud logaritmiline astaktest	0,024	
Progressioonivaba elulemus, kuud		
Mediaan (95 % CI)	4,5 (4,2, 5,4)	3,0 (2,8, 3,9)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,762 (0,677, 0,859)	
p-väärtus, stratifitseeritud logaritmiline astaktest	< 0,001	
Objektiivse ravivastuse määr (CR + PR)		
Määr protsent (95 % CI)	22,9 (19,7, 26,4)	13,6 (11,0, 16,5)
stratifitseeritud CMH p-väärtus	< 0,001	

Lühendid: CI = usaldusvahemik, CR= täielik ravivastus, PR= osaline ravivastus, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

Joonis 7: Üldise elulemuse Kaplan-Meier'i kõver REVEL uuringus: Cyramza pluss dotsetakseel versus platseebo pluss dotsetakseel



Joonis 8: Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meier'i kõver REVEL uuringus: Cyramza pluss dotsetakseel versus platseebo pluss dotsetakseel



Riskipatsientide arv	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Cyramza+Docetaxel	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Placebo+Docetaxel	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0

Hepatotsellulaarne kartsinoom

REACH-2

REACH-2 oli ülemaailmne randomiseeritud topeltpime uuring, mis võrdles Cyramza't pluss parimat toetusravi (*best supportive care*, BSC) platseebo pluss BSC-ga ning kus randomiseeriti (2:1) 292 HCC-ga patsienti, kellel oli uuringuga liitumise ajal AFP tase seerumis ≥ 400 ng/ml. Uuringusse kaasatud patsientidel oli haigus progresseerunud eelneva sorafeniibiga ravi ajal või pärast seda või nad ei talunud sorafeniibi. Uuringusse sobivatel patsientidel oli Child-Pugh A (skoor < 7), kreatiniini kliirens ≥ 60 ml/min ja ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1. Lisaks oli patsientidel kas BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) staadium B ja nad ei allunud enam lokoregionaalsele ravile või esines BCLC staadium C. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel olid ajumetastaasid, leptomeningeaalne haigus, ravile allumatu seljaaju kompressioon, hepaatiline entsefalopaatia või kliiniliselt oluline astsiit või selle esinemine anamneesis, 3 ravile eelneva kuu jooksul esinenud tõsine verejooks veenilaienditest või esinesid suure verejooksuriskiga mao- või söögitoru veenilaiendid. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Uuringuga REACH-2 liitumiseks vajalik AFP tõusu piirväärtus määrati uuringu REACH eelnevalt kindlaksmääratud alarühma uurivast analüüsist saadud elulemustulemuste põhjal. REACH-uuring on lõppenud toetav III faasi kliiniline uuring, kus osales 565 HCC patsienti, kelle haigus oli eelneva sorafeniibiga ravi ajal või järgselt progresseerunud ning kes randomiseeriti (1:1) kas Cyramza pluss BSC või platseebo pluss BSC rühma.

Uuringus REACH-2 olid patsientide ravieelsed demograafilised andmed ja haigustunnused rühmade vahel üldiselt tasakaalustatud, välja arvatud AFP, mille tase oli platseeborühmas madalam. Cyramza'ga ravitud patsiendid saavutasid platseeboga võrreldes OS-i statistiliselt olulise paranemise (tabel 14). REACH-2 põhilist efektiivsuse tulemusnäitajat toetas progressioonivaba elulemuse statistiliselt oluline paranemine Cyramza'ga ravitud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes. Cyramza suhteline ravitoime (hinnatuna HR-i alusel) võrreldes platseeboga oli alarühmade (sh vanus, rass, haiguse etioloogia ja sorafeniibiga ravi lõpetamise põhjus [haiguse progresseerumine vs. talumatus]) lõikes üldiselt ühesugune. Uuringus REACH-2 täheldati ramutsirumabi kasutamisel

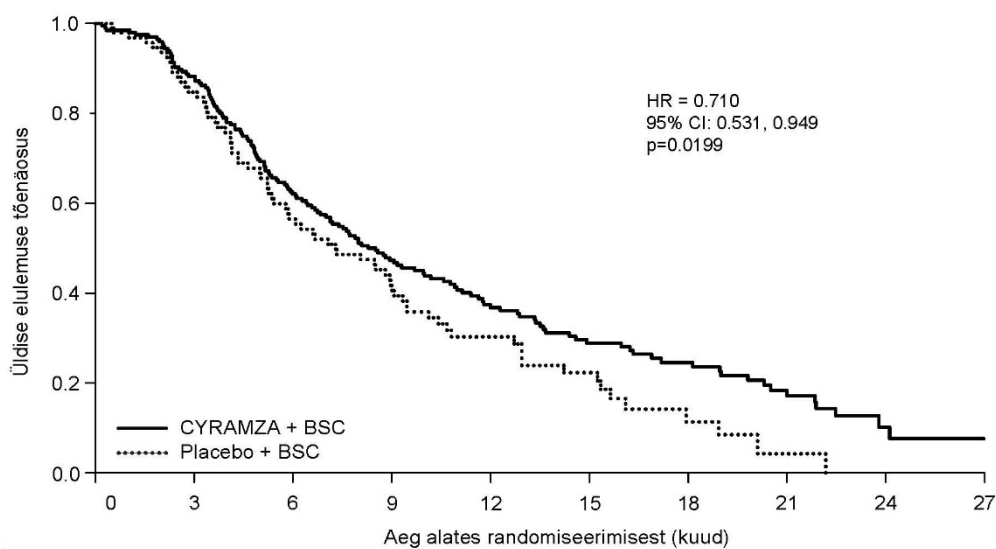
olulist ekspositsiooni/efektiivsuse seost (vt lõik 5.2). REACH-2 efektiivsustulemused on toodud tabelis 14 ja joonisel 9.

Tabel 14: REACH-2 efektiivsusandmete kokkuvõte – ravikavatsuslik (Intent to treat, ITT) populatsioon

	Cyramza N = 197	Platseebo N = 95
Üldine elulemus, kuud		
Mediaan (95 % CI)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,710 (0,531; 0,949)	
Stratifitseeritud logaritmilise astak testi p-väärtus	0,0199	
Progressioonivaba elulemus, kuud		
Mediaan (95 % CI)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,452 (0,339; 0,603)	
Stratifitseeritud logaritmilise astak testi p-väärtus	< 0,0001	
Objektiivse ravivastuse määr (CR + PR)		
ORR % (95 % CI)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
p-väärtus	0,1697	

Lühendid: CI = usaldusvahemik, CR = täielik ravivastus, ORR = objektiivse ravivastuse määr ja PR = osaline ravivastus

Joonis 9: Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad uuringus REACH-2, Cyramza versus platseebo



Riskipatsientide arv:

CYRAMZA + BSC	197	172	121	87	56	37	26	14	4	0
Placebo + BSC	95	76	50	36	19	12	4	1	0	0

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skaala järgi sooritusvõimega (PS) ≥ 2 patsiendid ECOG skaalal sooritusvõimega ≥ 2 patsiendid jäeti olulise tähtsusega uuringutest välja kõikide näidustuste puhul, seetõttu ei ole Cyramza ohutus ja efektiivsus selles patsientide populatsioonis teada.

Immunogeensus

Kahes 3. faasi uuringus - RAINBOW ja REGARD - testiti patsiente mitmes ajapunktis ravimivastaste antikehade suhtes. Analüüsi 956-lt patsiendilt saadud proove: 527 ramutsirumabiga ravitud patsienti ja 429 kontrollravimit saanud patsienti. Ravimivastased antikehad tekkisid üheteistkümnel (2,2 %) ramutsirumabiga ravitud ning kahel (0,5 %) kontrollravimit saanud. Ühelgi nendest ravimivastate antikehadega patsientidest ei esinenud infusioonireaktsiooni. Ühelgi patsiendil ei olnud ramutsirumabi neutraliseerivaid antikehi. Ravimivastaste antikehade toime hindamiseks ramutsirumabi ohutusele ja efektiivsusele ei ole piisavalt andmeid.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Cyramza'ga läbiviidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi, käärsoole ning pärasoole adenokartsinoomi, kopsuvähi ja maksavähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2)

Monoteraapiana manustatud ramutsirumabi ohutust ja farmakokineetikat (FK) hinnati mitmekeskuselises avatud I faasi uuringus I4T-MC-JVDA lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel vanuses 1...21 aastat, et kindlaks määrata soovitatav II faasi annus (RP2D). Uuring koosnes kahest osast. Osas A manustati ramutsirumabi annuses 8 mg/kg või 12 mg/kg intravenoosselt 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel 23-le retsidiveerunud või refraktaarse mitte-KNS kasvajaga patsiendile. Maksimaalset talutavat annust ei saavutatud. Soovitatavaks II faasi annuseks määrati 12 mg/kg manustatuna iga 2 nädala järel. Osas B manustati ramutsirumabi RP2D-d 6-le retsidiveerunud või refraktaarse KNS kasvajaga patsiendile, et hinnata ravimi talutavust antud populatsioonis. Osas A ega osas B ei täheldatud kasvaja vastuseid.

Ramutsirumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis gemtsitabiini ja dotsetakseeliga võrreldes ainult gemtsitabiini ja dotsetakseeliga hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises ülemaailmses II faasi uuringus J1S-MC-JV02 (JV02), kus osales 23 retsidiveeruva, korduva või progresseeruva sünoviaalsarkoomiga (SS) last ja noort täiskasvanut vanuses 36 kuud kuni 29 aastat. Randomiseerimine (2:1) stratifitseeriti haiguse staadiumi järgi retsidiveerumise ajal (metastaatiline vs. lokaalselt kaugelearenenud haigus). Uuring lõpetati ilma esmase progressioonivaba elulemuse tulemusnäitaja vormikohase hindamiseta, sest vahepealse kasutusanalüüsi põhjal ei vastanud JV02 eelnevalt kindlaksmääratud 60 % usaldusväärsusele ravi paremuse osas (PFS HR alla 1 SS-i puhul). Uuringuravimi rühmas esines üks osaline ravivastus ja mitte ühtegi täielikku ravivastust. Kontrollrühmas ei täheldatud ühtegi osalist ega täielikku ravivastust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Annustamise skeemi korral 8 mg/kg iga 2 nädala järel oli ramutsirumabi C_{min} geomeetriline keskmine enne ravimi neljanda ja seitsmenda annuse manustamist monoteraapiana kaugelearenenud maovähiga patsientide vereseerumis vastavalt 49,5 $\mu\text{g/ml}$ (vahemik 6,3...228 $\mu\text{g/ml}$) ja 74,4 $\mu\text{g/ml}$ (vahemik 13,8...234 $\mu\text{g/ml}$). HCC-ga patsientide vereseerumis oli ramutsirumabi C_{min} geomeetriline keskmine enne ravimi teise, neljanda ja seitsmenda annuse manustamist vastavalt 23,5 $\mu\text{g/ml}$ (vahemik 2,9...76,5 $\mu\text{g/ml}$), 44,1 $\mu\text{g/ml}$ (vahemik 4,2...137 $\mu\text{g/ml}$) ja 60,2 $\mu\text{g/ml}$ (vahemik 18,3...123 $\mu\text{g/ml}$).

Ramutsirumabi annustamise skeemi korral 8 mg/kg iga 2 nädala järel kombinatsioonis FOLFIRI-ga, oli ramutsirumabi C_{min} geomeetriline keskmine metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide vereseerumis enne kolmanda ja viienda annuse manustamist vastavalt 46,3 $\mu\text{g/ml}$ (vahemik 7,7...119 $\mu\text{g/ml}$) ja 65,1 $\mu\text{g/ml}$ (vahemik 14,5...205 $\mu\text{g/ml}$).

Ramutsirumabi annustamise skeemi korral 10 mg/kg iga 3 nädala järel, oli ramutsirumabi C_{min} geomeetriline keskmine mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide vereseerumis enne kolmanda ja

viienda annuse manustamist vastavalt 28,3 µg/ml (vahemik 2,5...108 µg/ml) ja 38,4 µg/ml (vahemik 3,1...128 µg/ml), kui ramutsirumabi manustati kombinatsioonis dotsetakseeliga.

Ramutsirumabi annustamisskeemi 10 mg/kg iga 2 nädala järel korral oli ramutsirumabi C_{min} geomeetiline keskmine väärtus mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide vereseerumis enne neljanda ja seistmenda annuse manustamist vastavalt 68,5 µg/ml (vahemik 20,3...142 µg/ml) ja 85,7 µg/ml (vahemik 36,0...197 µg/ml), kui ramutsirumabi manustati kombinatsioonis erlotiniibiga.

Imendumine

Cyramza't manustatakse intravenoosse infusioonina. Teiste manustamisviisidega ei ole uuringuid läbi viidud.

Jaotumine

Tuginedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile oli ramutsirumabi tasakaalukontsentratsiooni korral keskmine (varieeruvuse koefitsiendi %) jaotusruumala 5,4 l (15 %).

Biotransformatsioon

Ramutsirumabi metabolismi ei ole veel uuritud. Põhimõtteliselt kaovad antikehad katabolismi käigus.

Eritumine

Tuginedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile, oli ramutsirumabi keskmine (varieeruvuse koefitsiendi %) kliirens 0,015 l/tunnis (30 %) ja keskmine poolväärtusaeg oli 14 päeva (20 %).

Aja ja annuse sõltuvus

Ramutsirumabi farmakokineetikas puudus annuste korral 6 mg/kg kuni 20 mg/kg annuse proportsionaalsuse selge kõrvalekalle. Manustamisel iga 2 nädala järel täheldati ramutsirumabi kumulatsiooni suhet 1,5. Tuginedes populatsiooni farmakokineetilise analüüsi mudeli simulatsioonidele, saavutatakse tasakaalukontsentratsioon kuuendaks annuseks.

Eakad

Tuginedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile ei esinenud ≥ 65 aastastel patsientidel ramutsirumabi ekspositsioonis erinevusi võrreldes alla 65-aastastega.

Neerukahjustus

Ametlikke uuringuid neerukahjustuse mõju hindamiseks ramutsirumabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud. Tuginedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile, oli ramutsirumabi ekspositsioon sarnane nii kerge neerukahjustuse (kalkuleeritud kreatiini kliirens $[CrCl] \geq 60$ kuni < 90 ml/min), mõõduka neerukahjustuse ($CrCl \geq 30$ kuni < 60 ml/min) või raske neerukahjustuse ($CrCl < 15$ kuni 29 ml/min) korral võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ($CrCl \geq 90$ ml/min).

Maksakahjustus

Ametlikke uuringuid maksakahjustuse mõju hindamiseks ramutsirumabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud. Tuginedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile, oli ramutsirumabi ekspositsioon sarnane nii kerge maksakahjustuse (kogubilirubiin 1,0...1,5 korda üle normi ülemise piiri (ULN) ja ASAT mistahes väärtus või üldbilirubiin $\leq 1,0$ ULN ja ASAT $> ULN$ või mõõduka maksakahjustuse (kogubilirubiin $> 1,5$...3,0 ULN ja ASAT mistahes väärtus) kui normaalse maksafunktsiooni korral (kogubilirubiin ja ASAT $\leq ULN$). Ramutsirumabi ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustuse (kogubilirubiin $> 3,0$ ULN ja ASAT mistahes väärtus) korral.

Lapsed

Ramutsirumabi ekspositsioon refraktaarsete soliidtuumoritega, kaasa arvatud KNS tuumoritega lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel (vanuses > 12 kuud ja < 21 aastat) oli pärast 8 mg/kg või 12 mg/kg üksikannuse või korduvannuste manustamist sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatud ekspositsiooniga. Peale selle oli ramutsirumabi ekspositsioon 12 mg/kg annuse manustamise järgselt sarnane vanusevahemikus > 12 kuud kuni < 21 aastat.

Teised patsientide erirühmad

Tuginedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile leiti, et järgmised ühismuutujad ei mõjuta ramutsirumabi dispositsiooni: vanus, sugu, rass, albumiini sisaldus. Nendel ja teistel uuritud teguritel oli < 20% mõju ramutsirumabi dispositsioonile. Kehakaal on ramutsirumabi farmakokineetika oluline kaasmuutuja, toetades kehakaalupõhist annustamist.

Ekspositsiooni ja ravivastuse suhted

Efektiivsus

Ekspositsiooni-ravivastuse analüüs näitas, et ramutsirumabi efektiivsus korreleerus kõikides määrava tähtsusega uuringutes ramutsirumabi ekspositsiooniga. Efektiivsus, mida mõõdeti üldise elulemuse järgi, seostus ramutsirumabi suurenenud ekspositsiooni vahemikuga, mille tekitas ramutsirumabi annus 8 mg/kg, manustatuna iga 2 nädala järel ja ramutsirumabi annus 10 mg/kg, manustatuna iga 3 nädala järel. Kaugelearenenud maovähi, NSCLC (kui haigus progresseerus pärast platinapõhist keemiaravi) ja metastaatilise kolorektaalvähi korral oli progressioonivaba elulemuse pikenedamine samuti seotud ramutsirumabi suurenenud ekspositsiooniga.

HCC uuringus REACH-2 täheldati ramutsirumabi kasutamisel olulist ekspositsiooni/efektiivsuse seost, mis näitas OS-i pikenedamist ainult patsientidel, kellel olid mediaanväärtusest kõrgemad ekspositsiooni väärtused võrreldes platseeboga ning need ekspositsiooni/efektiivsuse seosed jäid püsima pärast püüt kohandada teiste prognostiliste tegurite järgi. Ravi toimet PFS-ile täheldati kõigi ekspositsiooni tasemete puhul, mis saavutati ramutsirumabi annuse 8 mg/kg manustamisel iga 2 nädala järel. Antud seost ei täheldatud NSCLC uuringus RELAY 10 mg/kg ramutsirumabi manustamisel koos erlotiniibiga iga 2 nädala järel.

Ohutus

RAINBOW uuringus oli ≥ 3 . astme hüpertensiooni, neutropeenia ja leukopeenia esinemus ramutsirumabi kõrgema ekspositsiooni korral kõrgem.

RAISE uuringus tõusis ≥ 3 . astme neutropeenia esinemus ramutsirumabi kõrgema ekspositsiooni korral.

Uuringus RELAY ei tuvastatud ekspositsiooni-ohutuse seost valitud ohutuse tulemusnäitajate, sealhulgas ≥ 3 . raskusastme hüpertensiooni, kõhulahtisuse, proteiinuuria ja akneformse dermatiidi puhul.

REVEL uuringus tõusis ≥ 3 . astme febriilse neutropeenia ja hüpertensiooni esinemus ramutsirumabi kõrgema ekspositsiooni korral.

Uuringutest REACH-2 ja REACH (patsientidelt alfafetoproteiini tasemega ≥ 400 ng/ml) saadud liitandmete põhjal oli ramutsirumabi kõrgema ekspositsiooni korral suurem ≥ 3 . raskusastme hüpertensiooni esinemus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ramutsirumabi kartsinogeensuse või genotoksilise potentsiaali uurimiseks ei ole loomakatseid läbi viidud.

Makaakidel (*cynomolgus monkey*) läbi viidud toksilisuse katsetes identifitseeriti korduvmanustamise korral sihtorganitena neerud (glomerulonefriit), luud (epifüüsi kasvuplaadi paksenedamine ja ebanormaalne endokondriaalne luustumine) ja emasloomade suguorganid (munasarjade ja emaka kaalu vähenemine). Mitmetes organites täheldati madala astme põletikku ja/või mononukleaarsete rakkude infiltratsiooni.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole ramutsirumabiga läbi viidud, kuigi loomudelid seostavad angiogeneesi, VEGF ja VEGF retseptor-2 kriitiliste aspektidega emaslooma

reproduktiivsusele, embrüo-loote arengule ja postnataalsele arengule. Ramutsirumabi toimemehhanismist lähtuvalt on tõenäoline, et ramutsirumab inhibeerib loomadel angiogeneesi, mille tulemusel kahjustub fertiilsus (ovulatsioon), platsenta moodustumine, loote ja postnataalne areng.

Ramutsirumabi ühekordne annus ei mõjutanud ahvidel haavade paranemist täispaksusel läbilõike mudelis.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriid monohüdraat
Naatriumkloriid
Glütsiin (E640)
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Cyramza't ei tohi manustada või segada koos glükoosilahustega.
Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast lahjendamist

Juhiste kohaselt valmistatud Cyramza infusioonilahus ei sisalda konservante.

Cyramza kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi süstelahuses on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C või 4 tunni jooksul temperatuuril 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse lähtudes tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ega ei tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C - 8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml lahust klaasviaalis (Tüüp I), suletud klorobutüülkummist punnkorgiga, alumiiniumist katte ja polüpropüleenist korgiga.
50 ml lahust klaasviaalis (Tüüp I), suletud klorobutüülkummist punnkorgiga, alumiiniumist katte ja polüpropüleenist korgiga.

Pakendis üks 10 ml viaal.
Pakendis kaks 10 ml viaali.

Pakendis üks 50 ml viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ärge raputage viaali.

Valmistage infusioonilahus aseptilistes tingimustes tagamaks valmislahuse steriilsus.

Iga viaal on ettenähtud ainult ühekordseks manustamiseks. Enne lahjendamist vaadeldage viaali sisu võõrosakeste ja värvuse muutuse suhtes (infusioonilahuse kontsentratsioon peab olema selge, kergelt opalestseeruv ja värvitu kuni kergelt kollakas ilma nähtavate osakesteta lahuse). Kui te täheldate lahuses osakesi või värvuse muutust - hävitage viaal.

Arvutage ramutsirumabi infusioonilahuse valmistamiseks vajaminev annus ja lahuse maht. Viaalid sisaldavad kas 100 mg või 500 mg ramutsirumabi lahust kontsentratsiooniga 10 mg/ml. Kasutage lahjendina ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust.

Kui kasutatakse eeltäidetud intravenoosse infusioonikotti/pudelit

Lähtuvalt ramutsirumabi väljaarvutatud mahust, eemaldage vastav kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust 250 ml eeltäidetud infusioonikotist/pudelist. Lisage arvutatud ramutsirumabi lahuse kogus aseptilistes tingimustes infusioonikotti/pudelisse. Infusioonikotis/pudelis peab lõpuks kokku olema 250 ml lahust. Keerutage kergelt kotti/pudelit, et tagada lahuste segunemine. Ärge laske külmuda ega ärge raputage infusioonilahust. Ärge kasutage lahjendamiseks teisi lahuseid ega infundeerige koos teiste elektrolüütide või ravimpreparaatidega.

Kui kasutatakse tühja intravenoosse infusioonikotti/pudelit

Kandke ramutsirumabi välja arvatud kogus aseptilistes tingimustes tühja infusioonikotti/pudelisse. Lisage kotti/pudelisse vastav kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust, et oleks kokku 250 ml lahust. Kotti/pudelit tuleb kergelt keerata, et tagada lahuste segunemine. Ärge laske külmuda ega ärge raputage infusioonilahust. Ärge kasutage lahjendamiseks teisi lahuseid ega infundeerige koos teiste elektrolüütide või ravimpreparaatidega.

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist vaadelda võõrosakeste esinemise suhtes. Kui leitakse osakesi, tuleb infusioonilahus hävitada.

Hävitage viaali jäänud ramutsirumabi jäägid, sest ravim ei sisalda konservante.

Manustage infusioonipumbaga. Infusiooniks tuleb kasutada eraldi süsteemi koos valku eraldava 0,22 mikronilise filtriga, ning süsteem tuleb infusiooni lõppedes läbi loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/957/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. detsember 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. september 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive,
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
AMEERIKA ÜHENDRIIGID

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
Hispaania

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP -10 ml viaal****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cyramza 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Ramucirumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg ramutsirumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

100 mg/10 ml

1 viaal

2 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks manustamiseks pärast lahjendamist.
Ühekordseks manustamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/957/001 – üks 10 ml viaal.
EU/1/14/957/002 – kaks 10 ml viaali.

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT – 10 ml viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Cyramza 10 mg/ml steriilne kontsentraat
Ramucirumabum
i.v. manustamiseks pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/10 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP -50 ml viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cyramza 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Ramucirumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg ramutsirumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

500 mg/50 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenosseks manustamiseks pärast lahjendamist.
Ühekordseks manustamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida vial väliskarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/957/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritav

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN



MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT – 50 ml viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Cyramza 10 mg/ml steriilne kontsentraat
Ramucirumabum
i.v. manustamiseks pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg/50 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Cyramza 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat ramutsirumab

Enne ravimi võtmist, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cyramza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile Cyramza't manustatakse
3. Kuidas teile Cyramza't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cyramza't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cyramza ja milleks seda kasutatakse

Cyramza on vähiravim, mis sisaldab toimeainena ramutsirumabi, mis on monoklonaalne antikeha. See on spetsiifiline valk, mis tunneb ära ja seondub teise, veresoontes esineva valguga, mida nimetatakse „VEGF retseptor 2“. Seda retseptorit on vaja uute veresoonte tekkimiseks. Kasvamiseks vajab vähk uusi veresooni. Seondudes ja blokeerides selle „VEGF retseptor 2“, nõ „lõikab“ ravim vähirakkude verevarustuse läbi.

Kaugelearenenud maovähiga (või söögitoru ja mao vahelise liidese vähiga) täiskasvanutele, kellel haigus on pärast ravi vähivastaste ravimitega halvenenud, manustatakse Cyramza't koos ühe teise vähivastase ravimi - paklitakseliga.

Cyramza't kasutatakse kaugelearenenud maovähiga (või söögitoru ja mao vahelise liidese vähiga) täiskasvanutel, kellel haigus on halvenenud pärast ravi vähivastaste ravimitega ja kellele Cyramza koos paklitakseliga ei sobi.

Cyramza't kasutatakse kaugelearenenud käärsoole- või pärasoolevähi (need on jämesoole osad) raviks täiskasvanud patsientidel. Seda manustatakse koos teiste ravimitega, mida nimetatakse “FOLFIRI keemiaraviks”, sisaldades 5-fluorouratsiili, foliinhapet ja irinotekaani.

Cyramza't kasutatakse koos erlotiniibiga, mis on teine vähivastane ravim, esmavaliku ravina täiskasvanud patsientidel, kellel on kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk, kui vähirakkudes on erilised muutused (mutatsioonid) epidermaalse kasvufaktori retseptori geenis.

Cyramza't kasutatakse koos dotsetakseliga, mis on teine vähivastane ravim, kaugelearenenud kopsuvähiga täiskasvanud patsientide raviks, kellel haigus halvenes pärast vähiravimitega ravimist.

Cyramza't kasutatakse maksavähi raviks, mis on kaugelearenenud või mida ei ole võimalik operatsiooni teel eemaldada, eelnevalt ühe teise vähivastase ravimiga (sorafeniiib) ravitud täiskasvanutel, kellel on kõrgenenud teatud valgu (alfafetoproteiini) tase veres.

2. Mida on vaja teada enne kui teile Cyramza't manustatakse

Teile ei tohi manustada Cyramza't

- kui olete ramutsirumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui on olemas röntgenpildi tõestus, et kopsuvähis on kavitatsioon või auk või kui kopsuvähk on suurte veresoonte lähedal.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile Cyramza't manustatakse, rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui:

- teil on mõni muu seisund, mis suurendab veritsuse ohtu. Samuti öelge oma arstile, kui te võtate mingeid ravimeid, mis võivad suurendada veritsusohu või mis mõjutavad vere hüübimisvõimet. Sellistel juhtudel teeb teie arst teile korrapäraselt vereanalüüse, et kontrollida veritsuse ohtu.
- teil on maksavähk ja teil on eelnevalt esinenud verejooksu söögitoru veenilaienditest või teil on kõrge vererõhk värativeenis, mille kaudu liigub veri soolestikust ja põrnast maksa.
- teil on kopsuvähk või teil on olnud hiljuti veritsus kopsust (helepunase vere köhimine) või kui te võtate regulaarselt mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid või ravimeid, mis mõjutavad vere hüübimisvõimet.
- teil on kõrge vererõhk. Cyramza võib suurendada kõrge vererõhu esinemist. Kui teil on juba kõrge vererõhk, veendub Teie arst, et see on enne Cyramza-ravi alustamist kontrolli alla saadud. Teie arst jälgib Cyramza-ravi ajal teie vererõhku ja kohandab vajadusel teie vererõhuravimite annust. Cyramza-ravi võib olla vajalik ajutiselt peatada, kuni kõrge vererõhk on ravimitega kontrolli alla saadud või püsivalt lõpetada, kui vererõhku ei suudeta piisavalt kontrollida.
- kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresooneina laienemine ja nõrgenemine) või veresooneina rebend.
- te lähete plaanilisele operatsioonile, kui teil on hiljuti olnud operatsioon või kui teil on operatsioonijärgselt halvasti paranev haav. Cyramza võib halvendada haava paranemist. Te ei tohi saada Cyramza't vähemalt 4 nädalat enne plaanilisele operatsioonile minekut ja teie arst otsustab, millal ravi uuesti alustada. Kui teil on haav, mis ravi ajal halvasti paraneb, katkestatakse Cyramza annustamine seniks, kuni haav on täielikult paranenud.
- teil on raske maksahaigus (tsirroos) ja sellega kaasnevad seisundid, nt ülemäärane vedeliku kogunemine kõhuõõnde (astsiit). Teie arst arutab teiega, kas võimalikud ravist saadavad kasud kaaluvad üles võimaliku riski teie tervisele. Kui teil on maksavähk, siis jälgib arst teid krooniliste maksaprobleemidega seotud segasuse ja/või desorientatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning nende nähtude ja sümptomite tekkimise korral lõpetab ravi Cyramza'ga.
- teil on tõsised probleemid neerudega. Cyramza ohutu kasutamise kohta raske neerufunktsiooni häirega patsientidel on piiratud andmed.

Rääkige **koheselt** oma arsti või meditsiiniõega, kui mõni alljärgnevast kehtib teie puhul (või kui te pole kindel) Cyramza **ravi ajal või ükskõik millal selle järgselt**:

- **Verehüübest (trombist) põhjustatud arterite ummistus** (arteriaalse trombemboolia juhud): Cyramza võib teie arterites põhjustada verehüübeid. Arterites tekkivad verehüübed võivad põhjustada raskeid seisundeid, sh südameatakki või insulti. Südameataki sümptomiteks võivad olla valu rinnus või raskustunne rinnus. Insuldi sümptomiteks võivad olla käe, jala ja näo ootamatu tuimus või nõrkus, segasustunne, kõnelemisraskused ja teistest arusaamise raskused, ootamatult tekkiv kõndimisraskus või tasakaalu ja koordinatsiooni kadumine või ootamatu pearinglus. Kui teil tekib arteris verehüüve (tromb), lõpetatakse Cyramza ravi jäädavalt.

- **Auk soolesein** (seedetrakti perforatsioon): Cyramza toimetel võib suureneada sooleseina augustumise tekkimise oht. Sümptomiteks on tugev kõhuvalu, oksendamine, palavik või külmavärinad. Augu tekkimisel sooleseina, lõpetatakse teil Cyramza ravi jäädavalt.
- **Tugev veritsus:** Cyramza toimetel võib suureneada tugeva veritsuse oht. Sümptomiteks võivad olla: tugev väsimus, nõrkus, pearinglus või muutused väljaheite värvuses. Tugeva veritsuse ilmnemise korral lõpetatakse teil Cyramza ravi jäädavalt.
- **Infusiooniga seotud reaktsioonid:** Cyramza raviga võivad kaasneada infusiooniga seotud reaktsioonid, sest Cyramza't manustatakse veenisisesel infusioonina läbi tilguti (vt lõik 3). Teie arst või meditsiiniõde kontrollib teid infusiooni ajal kõrvaltoimete suhtes. Sümptomiteks võivad olla: suurenenud lihaspinge, seljavalu, valu ja/või pigistustunne rinnus, külmavärinad, kuumahood, hingamisraskused, hingeldamine ja torkimis- või tuimustunne kätes või jalgades. Rasketel juhtudel võivad esineda sümptomid nagu hingamise pärssimine, mida põhjustab hingamisteede ahenemine, kiire pulss ja minestamise tunne. Kui teil tekib raske infusiooniga seotud reaktsioon, lõpetatakse teil Cyramza ravi jäädavalt.
- **Harvaesinev, kuid tõsine ajuhaigus**, mille nimetus on „pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom“ ehk „PRES“: Cyramza toimetel võib selle ajuhaiguse tekkimise risk suureneada. Sümptomiteks võivad olla tõmbused (krampid), peavalu, iiveldus, oksendamine, pimedaksjäämine või teadvuse häired koos kõrge vererõhuga või ilma. Selle ajuhaiguse tekkimisel lõpetatakse ravi Cyramza'ga.
- **Südamepuudulikkus:** Cyramza, kui seda manustatakse koos keemiaravi või erlotiniibiga, võib suurendada südamepuudulikkuse riski. Sümptomiteks võivad olla nõrkus ja väsimus, turse ja vedeliku kogunemine kopsudesse, mis võib põhjustada õhupuudust. Teie sümptomeid hinnatakse ja võidakse kaaluda Cyramza'ga ravi katkestamist.
- **Ebaloomulikud torusarnased ühendused või vahekäigud teie kehas** (fistulid): Cyramza võib suurendada ebaloomulike torusarnase ühenduste või vahekäikude kujunemist teie keha siseorganite ja naha või muude kudede vahel. Fistuli kujunemisel lõpetatakse Cyramza ravi jäädavalt.
- **Muutused uriinianalüüsis** („proteiinuuria“): Cyramza võib suurendada valgu ebatavalise sisalduse tekkimise riski uriinis või olemasolevat seisundit halvendada. Võib olla vajadus Cyramza-ravi ajutiselt katkestada, kuni valgusisaldus uriinis langeb ja seejärel alustada ravi uuesti väiksema annusega või lõpetada ravi jäädavalt, kui valgusisaldus ei vähene piisavalt.
- **Suu limaskestade põletik (stomatiit):** Kombinatsioonis teiste keemiaravis kasutatavate ravimitega võib Cyramza suurendada põletiku tekkimise riski suus. Selle sümptomid võivad olla põletustunne suus, haavandumine, villid või turse. Teie arst võib määrata nende sümptomite leevendamiseks teile ravi.
- **Infektsioon või palavik:** Ravi ajal võib teil tekkida palavik 38 °C või üle selle (sest teil võib olla vähem vere valgeliblesid kui normaalselt ja seda esineb väga sageli). Sümptomite hulka kuuluvad higistamine või muud infektsiooni nähud, nt peavalu, jäsemete valu või söögiisu langus. Infektsioon (sepsis) võib olla raske ja lõppeda surmaga.
- **Eakad kopsuvähiga patsiendid:** Teie arst hindab hoolega Teie jaoks kõige sobivamat ravi.

Lapsed ja noorukid

Cyramza't ei tohi manustada alla 18-aastastele patsientidele, kuna puudub info, kuidas see ravim antud vanusegrupil toimib.

Muud ravimid ja Cyramza

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Siia hulka kuuluvad ka retseptita ostetavad ravimid ja loodustooted.

Rasedus ja imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne ravikuuri alustamist nõu oma arstiga. Te peate hoiduma rasestumisest selle ravimi saamise ajal ja vähemalt 3 kuud pärast Cyramza viimast annust. Rääkige oma arstiga, milline rasestumisvastane meetod on teile kõige sobivam.

Kuna Cyramza takistab uute veresoonte arengut, võib see vähendada tõenäosust, et te võite rasestuda või rasedust säilitada. Samuti võib see kahjustada teie sündimata last. Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada. Kui te rasestute Cyramza'ga ravi ajal, arutab teie arst teiega, kas ravist saadav kasu teile kaaluks üles riski teile endale või teie sündimata lapsele.

Ei ole teada kas ravim eritub rinnapiima ja võib mõjutada rinnaga toidetavat last. Seetõttu te ei tohi oma last imetada Cyramza'ga ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimase annuse saamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cyramza ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekivad sümptomid, mis mõjutavad teie keskendumis- ja reageerimisvõimet, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid kuni need toimed mööduvad.

Cyramza sisaldab naatriumit

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 10 ml viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab ligikaudu 85 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 50 ml viaalis. See on võrdne ligikaudu 4 %-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas teile Cyramza't manustatakse

Seda vähiravimit manustab teile arst või meditsiiniõde.

Annustamine ja manustamise sagedus

Teie haiguse raviks vajamineva Cyramza koguse arvutab teie arst või haigla apteeker sõltuvalt teie kehakaalust.

Soovituslik Cyramza annus maovähi, kauglearenenud käärsoole- ja pärasoolevähi ning maksavähi raviks on 8 mg iga teie kehakaalu kg kohta manustatuna üks kord iga 2 nädala järel.

Cyramza soovitatav annus kopsuvähi raviks on 10 mg iga teie keha kilogrammi kohta manustatuna üks kord iga 2 nädala järel, kui seda kasutatakse koos erlotiniibiga, või üks kord iga 3 nädala järel, kui seda kasutatakse koos dotsetakseeliga.

Manustatavate infusioonide arv sõltub sellest, kuidas te ravile reageerite. Teie arst arutab seda teiega.

Premedikatsioon

Enne Cyramza manustamist võidakse teile anda teist ravimit, et vähendada infusiooniga seotud reaktsiooni ohtu. Kui teil tekib Cyramza ravi ajal infusiooniga seotud reaktsioon, tehakse teile enne kõiki tulevasi infusioone premedikatsiooni.

Annuse kohandamised

Iga infusiooni käigus jälgivad teie arst või meditsiiniõde teid kõrvaltoimete suhtes.

Kui teil tekib ravi ajal infusiooniga seotud reaktsioon, pikendatakse käesoleva infusiooni kestust ja ka kõikide tulevaste infusioonide oma.

Ravi ajal kontrollitakse regulaarselt valgu hulka teie uriinis. Sõltuvalt määratud valgu kogusest, võidakse Cyramza-ravi ajutiselt katkestada. Kui uriini valgusisaldus on langenud kindlale tasemele, võidakse ravi uuesti alustada väiksema annusega.

Manustamisviis ja tee

Cyramza on infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat). Haigla apteeker, meditsiiniõde või arst lahjendab viaali sisu enne kasutamist 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi lahusega. Seda ravimit manustatakse infusioonina läbi tilguti. Infusioon kestab ligikaudu 60 minutit.

Cyramza ravi peatatakse ajutiselt, kui teil:

- tekib kõrge vererõhk ja kuni see kõrge vererõhu vastaste ravimitega kontrolli alla saadakse
- tekib probleeme haava paranemisel ja seda kuni haava paranemiseni
- on planeeritud operatsioon, neli nädalat enne operatsiooni.

Cyramza ravi lõpetatakse jäädavalt, kui teil:

- tekib arteritesse verehüüve (tromb)
- tekib auk sooleseina
- esineb rasket veritsust
- esineb rasket infusiooniga seotud reaktsiooni
- tekib kõrge vererõhk, mis ei allu ravile
- te väljutate uriiniga rohkem kui lubatud koguse valku või kui teil tekib raske neeruhaigus (nefrootiline sündroom)
- tekivad ebaloomulikud torusarnased ühendused või vahekäigud teie keha siseorganite ja naha või muude kudede vahel (fistul)
- tekib krooniliste maksaprobleemidega seotud segasus ja/või desorientatsioon
- tekib neerutalitluse halvenemine (maksapuudulikkuse foonil).

Kui Cyramza't manustatakse koos paklitakseeli või dotsetakseeliga

Paklitakseeli ja dotsetakseeli manustatakse samuti läbi tilguti (veenisisese infusioonina) ligikaudu 60 minuti vältel. Kui te saate Cyramza infusiooni kombineeritult kas paklitakseeli või dotsetakseeliga, manustatakse teile Cyramza infusioon esimesena.

Raviks vajaminev paklitakseeli või dotsetakseeli kogus sõltub teie kehapindalast. Teie arst või haigla apteeker arvutab teie pikkuse ja kehakaalu määramise abil teie kehapindala ja leiab teile sobiliku annuse.

Paklitakseeli soovituslik annus on 80 mg iga teie kehapindala ruutmeetri (m²) kohta üks kord nädalas 3 nädala vältel, millele järgneb 1 ravivaba nädal.

Dotsetakseeli soovituslik annus on 75 mg iga teie kehapindala ruutmeetri (m²) kohta üks kord iga 3 nädala järel. Kui Te olete pärit Ida-Aasiast, võite saada väiksema dotsetakseeli algannuse, milleks on 60 mg iga teie kehapindala ruutmeetri (m²) kohta üks kord nädalas 3 nädala vältel.

Enne iga paklitakseeli infusiooni manustamist tehakse teile vereanalüüse, kontrollimaks kas teie vererakkude arv on piisav ja kas teie maks toimib korralikult.

Lisainformatsiooni saamiseks lugege paklitakseeli või dotsetakseeli pakendi infolehte.

Kui te saate Cyramza't kombinatsioonis FOLFIRI-ga

FOLFIRI keemiaravi manustatakse intravenoosse infusioonina, pärast Cyramza infusiooni lõppu. Palun lugege teie raviskeemi kuuluvate ravimite pakendite infolehti, et teada saada nende ravimite sobivust teile. Kui te ei ole milleski kindel, küsige palun oma arsti, apteekri või meditsiiniõde käest, kas on mingeid põhjusi, miks te neid ravimeid ei tohiks kasutada.

Kui te saate Cyramza't kombinatsioonis erlotiniibiga

Palun lugege erlotiniibi pakendi infolehte, et saada teavet erlotiniibi ja selle kohta, kas see ravim on teile sobiv. Kui te ei ole milleski kindel, palun küsige oma arsti, apteekri või meditsiiniõe käest, kas on mingeid põhjusi, miks te ei tohi erlotiniibi kasutada.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib Cyramza ravi käigus mõni järgnevatest rasketest kõrvaltoimetest, rääkige sellest **kohe** oma arstile (vt ka **Mida on vaja teada enne kui teile Cyramzat manustatakse**):

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- **auk soolesein**: see on auk, mis tekib maos, seedekulglas või soolestikus. Sümptomiteks on tugev kõhuvalu, oksendamine, palavik või külmavärinad.
- **raske verejooks soolestikus**: sümptomiteks võivad olla väsimus, nõrkus, pearinglus või väljaheite värvuse muutus.
- **vereklombid arterites**: arterite vereklombid võivad põhjustada südameinfarkti või rabandust. Südameinfarkti sümptomite seas võivad olla valu rinnus või raskustunne rinnus. Rabanduse sümptomite seas võivad olla käe, jala ja näo äkiline tuimus või nõrkus, segasustunne, raskused kõnelemisel ja teistest arusaamisel, ootamatu kõndimishäire või tasakaalu ja koordinatsiooni kadumine ja ootamatu pearinglus.

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- **ajuhaigus**, mille nimetus on pöördunud posterioorne entsefalopaatia sündroom: sümptomiteks võivad olla tõmblused (krambihood), peavalu, iiveldus, oksendamine, pimedaksjäämine või teadvuse häired koos kõrge vererõhuga või ilma.

Kui teil ilmneb mõni järgnevatest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- väsimus või nõrkustunne
- väike valgete vereliblede arv (võib suurendada infektsiooniohtu)
- infektsioonid
- kõhulahtisus
- juuste väljalangemine
- ninaverejooks
- suu limaskesta põletik
- kõrge vererõhk
- väike punaste vereliblede arv, mis tagajärjel võib nahk muutuda kahvatuks
- vedelikupeetusest põhjustatud käte, labajalgade ja jalgade turse
- väike vereliistakute arv (rakud, mis aitavad verel hüübida)
- kõhuvalu
- valgu esinemine uriinis (kõrvalekalle uriinianalüüsis)
- peavalu
- limaskestapõletik, näiteks seedetraktis või hingamisteedes

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- palavik, mis kaasneb valgete vereliblede väikese arvuga
- albumiiniks nimetatava valgu madal sisaldus veres
- infusiooniga seotud reaktsioonid
- lööve
- käte ja/või jalgade punetus, turse, tuimus/kipitus või valu ja/või nahaketendus (seda nimetatakse ka käe-jala sündroomiks)
- häälekähedus
- kopsuverejooks

- madal vere naatriumisaldus (hüponatreemia), mis võib põhjustada väsimust ja segasust või lihastõmbusi
- igemete veritsus
- segasus ja/või desorientatsioon krooniliste maksaprobleemidega patsientidel
- soolesulgus; sümptomiteks võivad olla kõhukinnisus ja kõhuvalu
- kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust ja kaalutõusu (hüpotüreoos)
- ebanormaalne veresoonte kasv
- raske infektsioon (sepsis)
- madal vere kaaliumitase (hüpokaleemia), mis võib põhjustada lihaskrampe, tõmbusi või südame rütmihäiret

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):

- südame seisund, kui südamelihase ei pumpa verd nii hästi kui peaks, põhjustades õhupuudust ja käte ning jalgade turset

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- ebanormaalne vere hüübimine väikestes veresoontes.

Teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata):

- veresoone seinale laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid).

Cyramza võib mõjutada laboratoorseid analüüse. Ülalloetletud kõrvaltoimetest on need: madal valgevererakkude arv, madal vereliistakute arv veres, madal albumiinide, kaaliumi või naatriumi tase veres, valgu esinemine uriinis.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cyramza't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Infusioonilahust ei tohi külmutada ega raputada. Infusioonilahust ei tohi manustada, kui te märkate selles nähtavaid osakesi või selle värvuse muutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cyramza sisaldab

- Toimeaine on ramutsirumab. Üks ml steriilset kontsentrati sisaldab 10 mg ramutsirumabi.
- Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg ramutsirumabi.
- Üks 50 ml viaal sisaldab 500 mg ramutsirumabi.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, naatriumkloriid, glütsiin (E640), polüsorbaat 80 (E433) ja süstevesi (vt lõik 2 „Cyramza sisaldab naatriumit“).

Kuidas Cyramza välja näeb ja pakendi sisu

Infusioonilahuse kontsentraat (või steriilne kontsentraat) on selge kuni kergelt opalestseeruv ja värvitu kuni kergelt kollakas lahus kummikorgiga klaasviaalis.

Ravim on saadaval pakendites:

- Üks 10 ml viaal
- Kaks 10 ml viaali
- Üks 50 ml viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
Hispaania

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

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

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Infoleht on viimati uuendatud:

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Ärge raputage viaali.

Valmistage infusioonilahus aseptilistes tingimustes tagamaks valmislahuse steriilsus.

Iga viaal on ettenähtud ainult ühekordseks manustamiseks enne lahjendamist vaadeldage viaali sisu võõrosakeste ja värvuse muutuse suhtes (infusioonilahuse kontsentraat peab olema selge, kergelt opalestseeruv ja värvitu kuni kergelt kollakas ilma nähtavate osakesteta lahus). Kui te täheldate lahuses osakesi või värvuse muutust - hävitage viaal.

Arvutage ramutsirumabi infusioonilahuse valmistamiseks vajaminev annus ja lahuse maht. Viaalid sisaldavad kas 100 mg või 500 mg ramutsirumabi lahust kontsentratsiooniga 10 mg/ml. Kasutage lahjendina ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust.

Kui kasutatakse eeltäidetud intravenoosse infusioonikotti/pudelit:

Lähtuvalt ramutsirumabi väljaarvutatud mahust, eemaldage vastav kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust 250 ml eeltäidetud infusioonikotist/pudelist. Lisage välja arvutatud ramutsirumabi lahuse kogus aseptilistes tingimustes infusioonikotti/pudelisse. Infusioonikotis/pudelis peab lõpuks kokku olema 250 ml lahust. Keerutage kergelt kotti/pudelit, et tagada lahuste segunemine. ÄRGE LASKE KÜLMUDA EGA ÄRGE RAPUTAGE infusioonilahust. ÄRGE kasutage lahjendamiseks teisi lahuseid ega infundeerige koos teiste elektrolüütide või ravimite lahustega.

Kui kasutatakse tühja intravenoosse infusioonikotti/pudelit:

Kandke ramutsirumabi välja arvutatud kogus aseptilistes tingimustes tühja infusioonikotti/pudelisse. Lisage kotti/pudelisse vastav kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust, et kokku saaks 250 ml lahust. Kotti/pudelit tuleb kergelt keerata, et tagada lahuste segunemine. ÄRGE LASKE KÜLMUDA EGA ÄRGE RAPUTAGE infusioonilahust. ÄRGE kasutage lahjendamiseks teisi lahuseid ega infundeerige koos teiste elektrolüütide või ravimite lahustega.

Ravim tuleb pärast lahjendamist ja ettevalmistamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutuskõlbliku säilitusaja ja säilitustingimuste eest kasutaja ja see periood ei tohi olla pikem kui 24 tundi 2...8 °C juures.

Parenteraalseid lahuseid tuleb enne manustamist vaadelda võõrosakeste esinemise suhtes. Kui leitakse osakesi, tuleb infusioonilahus hävitada.

Hävitage viaali jäänud ramutsirumabi jäägid, sest ravim ei sisalda antimikrobiaalseid säilitusaineid.

Manustage infusioonipumbaga. Infusiooniks tuleb kasutada eraldi süsteemi koos valku eraldava 0,22 mikronilise filtriga, ning süsteem tuleb infusiooni lõppedes läbi loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahusega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.