

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyramza 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg ramusirumabia.

Yksi 10 ml injektiopullo sisältää 100 mg ramusirumabia.

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 500 mg ramusirumabia.

Ramusirumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG-1-vasta-aine, joka on tuotettu hiiren (NS0) soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 10 ml injektiopullo sisältää noin 17 mg natriumia.

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää noin 85 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkasta tai hiukan opalisoivaa, väritöntä tai hiukan kellertävää liuosta, jonka pH on 6.0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mahasyöpä

Cyramza on tarkoitettu yhdessä paklitakselin kanssa pitkälle edenneen mahasyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoitoon aikuisille potilaille, joiden tauti on edennyt aiemman platina- ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

Cyramza monoterapia on tarkoitettu pitkälle edenneen mahasyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoitoon aikuisille potilaille, joiden tauti on edennyt aiemman platina- tai fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen ja joilla hoito yhdessä paklitakselin kanssa ei ole tarkoituksenmukaista (ks. kohta 5.1).

Kolorektaalisyöpä

Cyramza on tarkoitettu yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän (irinotekaani, foliinihappo ja 5-fluorourasiili) kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää (mCRC) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, joiden tauti on edennyt aiemman bevasitsumabi-, oksaliplatiini- ja fluoropyrimidiinipohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Cyramza on tarkoitettu yhdessä erlotinibin kanssa metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon aikuisille potilaille, joilla on aktivoiva epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) mutaatio (ks. kohta 5.1).

Cyramza on tarkoitettu yhdessä dosetakselin kanssa paikallisesti levinneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuisille potilaille, joiden tauti on edennyt aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

Maksasolukarsinooma

Cyramza on tarkoitettu käytettäväksi ainoana lääkkeenä pitkälle edennyttä tai leikkaukseen soveltumatonta maksasolukarsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun alfafetoproteiinin (AFP) pitoisuus seerumissa on ≥ 400 ng/ml ja potilas on saanut aiemmin sorafenibihoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Ramusirumabihoito aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoitojen toteuttamisesta.

Annostus

Mahasyöpä ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma

Cyramza yhdessä paklitakselin kanssa

Suosittelu ramusirumabiannos on 8 mg/kg 28 päivän syklin päivinä 1 ja 15 ennen paklitakseli-infuusiota. Suositeltu paklitakseliannos on 80 mg/m² infuusiona laskimoon noin 60 minuutin aikana 28 päivän syklin päivinä 1, 8 ja 15. Potilaan täydellinen verenkuva ja veren kemiallinen koostumus on tutkittava maksan toiminnan selvittämiseksi ennen jokaista paklitakseli-infuusiota. Taulukossa 1 on ilmoitettu kriteerit, joiden on täyttyvä ennen jokaista paklitakseli-infuusiota.

Taulukko 1: Kriteerit, joiden on täyttyvä ennen jokaista paklitakseli-infuusiota

	Kriteerit
Neutrofiilit	Päivä 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Päivät 8 ja 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombosyytit	Päivä 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Päivät 8 ja 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubiini	$\leq 1,5 \times$ viitealueen yläraja (ULN)
Aspartaatti aminotransferaasi (ASAT)/ Alaniini aminotransferaasi (ALAT)	Ei maksametastaaseja: ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ ULN Maksametastaaseja: ALAT/ASAT $\leq 5 \times$ ULN

Cyramza ainoana lääkkeenä

Suosittelu ramusirumabiannos monoterapiana on 8 mg/kg 2 viikon välein.

Kolorektaalisyöpä

Suosittelu ramusirumabiannos on 8 mg/kg 2 viikon välein laskimoinfuusiona annosteltuna, ennen FOLFIRI-yhdistelmän antoa. Ennen solunsalpaajahoidon aloittamista potilaalta on otettava täydellinen verenkuva. Taulukossa 2 on ilmoitettu kriteerit, joiden on täyttyvä ennen FOLFIRI-yhdistelmän antoa.

Taulukko 2: Kriteerit, joiden on täyttyvä ennen FOLFIRI-yhdistelmän antoa

	Kriteerit
Neutrofiilit	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombosyytit	$\geq 100 \times 10^9/l$
Solunsalpaajahoitoon liittyvä ruoansulatuskanavan toksisuus	\leq Aste 1 (National Cancer Institute –instituutin Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteerit [NCI CTCAE])

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Cyramza yhdessä erlotinibin kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa, kun kasvaimessa on aktivoiva EGFR-mutaatio

Suosittelun ramusirumabiannos yhdessä erlotinibin kanssa on 10 mg/kg 2 viikon välein.

EGFR-mutaatiostatus on määritettävä validoidulla testimenetelmällä ennen ramusirumabi- ja erlotinibihoidon aloittamista. Erlotinibin annostus ja antotapa, ks. erlotinibin valmisteyhteenveto.

Cyramza yhdessä dosetakselin kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa, kun potilas on saanut aiemmin platinapohjaista solunsalpaajahoitoa

Suosittelun ramusirumabiannos on 10 mg/kg 21 päivän syklin päivänä 1 ennen dosetakseli-infuusiota. Suositellun dosetakseliannos on 75 mg/m² infuusiona laskimoon noin 60 minuutin aikana 21 päivän syklin päivänä 1. Itä-Aasialaisille potilaille tulee harkita pienempää dosetakselin aloitusannosta 60 mg/m² 21 päivän syklin päivänä 1. Tarkat annosteluohjeet ks. dosetakselin valmisteyhteenveto.

Maksasolukarsinooma

Suosittelun ramusirumabiannos monoterapiana on 8 mg/kg 2 viikon välein.

Alfafetoproteiinin (AFP) määrittäminen maksasolukarsinoomaa sairastavilla

Ennen ramusirumabihoitoa maksasolukarsinoomaa sairastavat potilaat valitaan hoitoon kun validoidulla AFP-testillä mitattu seerumin AFP-pitoisuus on ≥ 400 ng/ml (ks. kohta 5.1).

Hoidon kesto

Hoidon jatkaminen on suositeltavaa, kunnes tauti etenee tai kehittyä sietämätöntä toksisuutta.

Esilääkitys

Esilääkitystä H1-antihistamiinilla (esim. difenhydramiinilla) suositellaan ennen ramusirumabi-infuusiota. Jos potilaalle kehittyy asteen 1 tai 2 infuusioreaktio, esilääkitys on annettava kaikkien tulevien infuusioiden yhteydessä. Jos potilaalle kehittyy toinen asteen 1 tai 2 infuusioreaktio, hänelle on annettava deksametasonia (tai vastaavaa). Seuraavien infuusioiden yhteydessä esilääkityksenä annetaan seuraavia tai vastaavia lääkevalmisteita: H1-antihistamiini (esim. difenhydramiinihydrokloridi) laskimoon, parasetamoli ja deksametasoni.

Esilääkitystä koskevat vaatimukset ja lisätiedot, ks. paklitakselin, FOLFIRI-yhdistelmän komponenttien ja dosetakselin valmisteyhteenvedot.

Ramusirumabiannostuksen muuttaminen

Infuusioreaktiot

Ramusirumabin infuusionopeus on puolitettava infuusion ajaksi ja kaikkien tulevien infuusioiden ajaksi, jos potilaalle kehittyy asteen 1 tai 2 infuusioreaktio. Jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai 4 infuusioreaktio, ramusirumabin anto on lopetettava välittömästi ja pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Hypertensio

Potilaan verenpainetta on seurattava ennen jokaista ramusirumabin antokertaa ja hoidettava kliinisen tilanteen mukaan. Jos potilaalle kehittyy vaikea hypertensio, ramusirumabihoito on keskeytettävä tilapäisesti, kunnes verenpaine saadaan lääkityksellä hallintaan. Jos potilaalle kehittyy lääketieteellisesti merkittävä hypertensio, jota ei saada turvallisesti hallintaan verenpainelääkityksellä, ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Proteinuria

Potilaita on seurattava ramusirumabihoiton aikana proteinurian kehittymisen tai pahenemisen varalta. Jos virtsan proteiinipitoisuus on liuskatestissä $\geq 2+$, potilaalta on kerättävä vuorokausivirtsa. Ramusirumabihoito on keskeytettävä väliaikaisesti, jos virtsan proteiinipitoisuus on ≥ 2 g/24 h. Kun virtsan proteiinipitoisuus on palautunut tasolle < 2 g/24 h, hoito aloitetaan uudestaan pienemmällä annoksella (ks. Taulukko 3). Annoksen pienentäminen uudestaan (ks. Taulukko 3) on suositeltavaa, jos virtsan proteiinipitoisuus palautuu tasolle ≥ 2 g/24 h.

Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos virtsan proteiinipitoisuus on > 3 g/24 h tai jos potilaalle kehittyy nefrootinen oireyhtymä.

Taulukko 3: Ramusirumabiannostuksen pienentäminen proteinurian takia

Alkuperäinen ramusirumabiannos	Annoksen pienentäminen ensimmäisen kerran	Annoksen pienentäminen toisen kerran
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Elektiivinen leikkaus tai haavojen huono paraneminen

Ramusirumabihoito on keskeytettävä väliaikaisesti vähintään 4 viikon ajaksi ennen elektiivistä leikkausta. Jos potilaalla on haavan paranemiskomplikaatioita, ramusirumabihoito on keskeytettävä väliaikaisesti, kunnes haava on täysin parantunut (ks. kohta 4.4).

Lopettaminen pysyvästi

Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu:

Vaikea tromboembolinen valtimotapahtuma (ks. kohta 4.4).

Maha-suolikanavan perforaatio (ks. kohta 4.4).

Vaikea verenvuoto: NCI CTCAE -asteen 3 tai 4 verenvuoto (ks. kohta 4.4).

Spontaanisti kehittynyt fisteli (ks. kohta 4.4).

Hepaattinen enkefalopatia tai hepatorenaalinen oireyhtymä (ks. kohta 4.4).

Paklitakseliannoksen muuttaminen

Paklitakseliannosta voidaan pienentää potilaan kokemasta toksisuuden asteesta riippuen. Jos potilaalla on NCI CTCAE -asteen 4 hematologinen toksisuus tai paklitakseliin liittyvä asteen 3 ei-hematologinen toksisuus, on suositeltavaa pienentää paklitakseliannosta 10 mg/m² kaikissa seuraavissa sykleissä. Jos toksisuus pitkittyy tai uusiutuu, on suositeltavaa pienentää annosta toistamiseen 10 mg/m².

FOLFIRI-annoksen muuttaminen

FOLFIRI-yhdistelmän yksittäisten komponenttien annoksia voidaan pienentää spesifisten toksisuuksien vuoksi. Kunkin FOLFIRI-komponentin annosmuutokset tulisi tehdä toisistaan

riippumatta taulukon 4 mukaisesti. Taulukossa 5 on esitetty yksityiskohtia FOLFIRI-yhdistelmän komponenttien annosten siirtämisestä tai pienentämisestä seuraavassa syklissä spesifisten hättäväsäikutusten korkeimman asteen perusteella.

Taulukko 4: FOLFIRI-annoksen pienentäminen

FOLFIRI komponentti ^a	Annostaso			
	Aloituseranos	-1	-2	-3
Irinotekaani	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU bolus	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU infuusio	2 400 mg/m ² yli 46-48 tuntia	2 000 mg/m ² yli 46-48 tuntia	1 600 mg/m ² yli 46-48 tuntia	1 200 mg/m ² yli 46-48 tuntia

^a 5-FU = 5-fluorourasiili

Taulukko 5: FOLFIRI-komponenttien annosmuutokset spesifisten hättäväsäikutusten perusteella

Hättäväsäikutus	NCI CTCAE -aste	Annoksen muuttaminen hättäväsäikutusta seuraavan syklin ensimmäisenä päivänä	
Ripuli	2	Jos ripuli on korjaantunut asteeseen ≤1, pienennä 5-FU:n annostasoa yhdellä. Toistuvan asteen 2 ripulin tapauksessa pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annostasoa yhdellä.	
	3	Jos ripuli on korjaantunut asteeseen ≤1, pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annostasoa yhdellä.	
	4	Jos ripuli on korjaantunut asteeseen ≤1, pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annostasoa kahdella. Jos asteen 4 ripuli ei korjaannu asteeseen ≤1, siirrä 5-FU:n ja irinotekaaniin antamista korkeintaan 28* päivän ajan, kunnes ripuli on lievittänyt asteeseen ≤1.	
Neutropenia tai Trombosytopenia		Taulukon 2 hematologiset kriteerit täyttyvät	Taulukon 2 hematologiset kriteerit eivät täyty
	2	Ei annosmuutoksia.	Pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annostasoa yhdellä.
	3	Pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annostasoa yhdellä.	Siirrä 5-FU:n ja irinotekaaniin antamista korkeintaan 28* päivän ajan, kunnes lievittänyt asteeseen ≤1, sitten pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annosta yhdellä tasolla.
	4	Pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annostasoa kahdella.	Siirrä 5-FU:n ja irinotekaaniin antamista korkeintaan 28* päivän ajan, kunnes lievittänyt asteeseen ≤1, sitten pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annosta kahdella tasolla.
Stomatiitti/Mukosiitti	2	Jos stomatiitti/mukosiitti on korjaantunut asteeseen ≤1, pienennä 5-FU:n annostasoa yhdellä. Toistuvan asteen 2 stomatiitin tapauksessa pienennä 5-FU:n annostasoa kahdella.	
	3	Jos stomatiitti/mukosiitti on korjaantunut asteeseen ≤1, pienennä 5-FU:n annostasoa yhdellä. Jos asteen 3 mukosiitti/stomatiitti ei lieviy asteeseen ≤1, siirrä 5-FU:n antamista korkeintaan 28* päivän ajan, kunnes	

		lievittynyt asteeseen ≤ 1 , sitten pienennä 5-FU:n annosta kahdella tasolla.	
	4	Siirrä 5-FU:n antamista korkeintaan 28* päivän ajan, kunnes lievittynyt asteeseen ≤ 1 , sitten pienennä 5-FU:n annosta kahdella tasolla.	
Kuumeinen neutropenia		<u>Taulukon 2 hematologiset kriteerit täyttyvät ja kuume on laskenut</u>	<u>Taulukon 2 hematologiset kriteerit eivät täyty ja kuume on laskenut</u>
		Pienennä 5-FU:n ja irinotekaanin annostasoa kahdella.	Siirrä 5-FU:n ja irinotekaanin antamista korkeintaan 28* päivän ajan, kunnes lievittynyt asteeseen ≤ 1 , sitten pienennä 5-FU:n ja irinotekaanin annosta kahdella tasolla. Harkitse valkosolujen kasvutekijän käyttöä ennen seuraavaa sykliä.

*28 päivän aikajakso alkaa haittavaikutusta seuraavan syklin ensimmäisenä päivänä.

Dosetakseliannoksen muuttaminen

Dosetakseliannosta voidaan pienentää potilaan kokemasta toksisuuden asteesta riippuen. Jos potilaalla on joko kuumeinen neutropenia, neutrofileja < 500 solua/mm³ yli 1 viikon ajan, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai muu asteen 3 tai 4 ei-hematologinen toksisuus dosetakseliannon aikana, dosetakselihoito tulee keskeyttää kunnes toksisuus on lieventynyt. On suositeltavaa pienentää dosetakseliannosta 10 mg/m² kaikissa seuraavissa sykleissä. Jos toksisuus pitkittyy tai uusiutuu, on suositeltavaa pienentää annosta toistamiseen 15 mg/m². Tässä tapauksessa Itä-Aasialaisten potilaiden, joiden aloitusannos oli 60 mg/m², tulee keskeyttää dosetakselihoito (katso Annostus).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Avaintutkimuksissa on rajallisesti näyttöä siitä, että 65-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla on suurempi haittavaikutusten riski kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Annoksen pienentämistä iäkkäillä potilailla ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Cyramza-hoitoa munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole tutkittu. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annoksen pienentämistä ei suositella.

Maksan vajaatoiminta

Cyramza-hoitoa maksan vajaatoimintapotilailla ei ole tutkittu. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Ramusirumabin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoja (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annoksen pienentämistä ei suositella.

Pediatriset potilaat

Cyramzan turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Rajallisten tietojen takia annossuosituksia ei voida antaa.

Ei ole asianmukaista käyttää ramusirumabia pediatristen potilaiden pitkälle edenneen mahasyövän, ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman, paksu- ja peräsuolen adenokarsinooman, keuhkosityövän eikä maksasolukarsinooman hoidossa.

Antotapa

Cyramza annetaan laskimoon. Cyramza annetaan laimentamisen jälkeen noin 60 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon. Valmistetta ei saa antaa laskimoboluksena. Tarvittavan infuusion keston (noin 60 min) saavuttamiseksi infuusion enimmäisnopeutta (25 mg/min) ei saa ylittää, vaan infuusion kesto on pidennettävä. Potilasta on seurattava infuusion aikana infuusioreaktioiden merkkien varalta (ks. kohta 4.4) ja asianmukaisten elvytysvälineiden saatavuus on varmistettava.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ramusirumabi on vasta-aiheinen potilaille, jotka sairastavat ei-pienisoluista keuhkosityöpää ja joiden kasvaimessa on onteloita tai kasvain kiinnittyy pääsuoniin (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Tromboemboliset valtimotapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu vakavia, joskus kuolemaan johtaneita tromboembolisia valtimotapahtumia, mm. sydäninfarkti, sydämenpysähdys, aivoverisuonitapahtuma ja aivoiskemia. Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy vaikea tromboembolinen valtimotapahtuma (ks. kohta 4.2).

Maha-suolikanavan perforaatiot

Ramusirumabi on angiogeneesiä estävä hoito, joka saattaa suurentaa maha-suolikanavan perforaatioiden riskiä. Maha-suolikanavan perforaatioita on ilmoitettu ramusirumabilla hoidetuilla potilailla. Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy maha-suolikanavan perforaatio (ks. kohta 4.2).

Vaikea verenvuoto

Ramusirumabi on angiogeneesiä estävä hoito, joka saattaa suurentaa vaikean verenvuodon riskiä. Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai 4 verenvuoto (ks. kohta 4.2). Verenkuva ja hyytymisarvoja on seurattava, jos potilaalla on verenvuodoille altistava sairaus tai jos potilas saa antikoagulaatiohoitoa tai samanaikaisesti muita verenvuotoriskiä suurentavia lääkevalmisteita. Maksasolukarsinoomaa sairastavat potilaat, joilla on näyttöä porttilaskimohypertensiosta tai anamneesissa ruokatorven laskimolaajentumien verenvuotoa, on seulottava ruokatorven laskimolaajentumien varalta, ja mahdolliset ruokatorven laskimolaajentumat on hoidettava tavanomaisen käytännön mukaisesti ennen ramusirumabihoiton aloittamista.

Ramusirumabin ja paklitaxelin yhdistelmää saaneilla mahasyöpäpotilailla sekä ramusirumabin ja FOLFIRIN-yhdistelmää saaneilla metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla ilmoitettiin vaikeita maha-suolikanavan verenvuotoja, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia.

Keuhkoverenvuoto ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä

Potilailla, joilla on levyepiteelimäinen histologia, on suurempi riski saada vakava keuhkoverenvuoto. REVEL-tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu lisääntynyttä asteen 5 keuhkoverenvuotoa ramusirumabilla hoidetuilla potilailla, joilla oli levyepiteelimäinen histologia. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita, joilla oli ollut äskettäin

keuhkoverenvuotoa (> 2,5 ml tai kirkkaan punaista verta) tai potilaita, joilla oli histologiasta riippumatta merkkejä kasvaimen onteloista lähtötilanteessa tai joilla oli merkkejä kasvaimen invaasiosta tai kotoitumisesta pääverisuoniin (ks. kohta 4.3). Ei-pienisoluista keuhkosityöpää arvioineesta kliinisestä REVEL-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka saivat mitä tahansa terapeutista antikoagulanttia, ja ei-pienisoluista keuhkosityöpää arvioineista kliinisistä REVEL- ja RELAY-tutkimuksista suljettiin pois potilaat, jotka saivat pitkäaikaisesti tulehduskipulääkkeitä tai muita verihiutaleiden estäjiä. Aspiriinin käyttö sallittiin annokseen 325 mg/päivässä saakka (ks. kohta 5.1).

Infuusioreaktiot

Kliinisissä ramusirumabitutkimuksissa ilmoitettiin infuusioreaktioita. Valtaosa tapahtumista ilmaantui ensimmäisen tai toisen ramusirumabi-infuusion aikana tai sen jälkeen. Potilaita on seurattava infuusion aikana yliherkkyyden merkkien varalta. Oireita olivat mm. vapina/väristys, selkäkipu/spasmit, rintakipu ja/tai rinnan kireys, vilunväristykset, kuumat aallot, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, hypoksia ja parestesiat. Vaikeissa tapauksissa oireita olivat mm. bronkospasmi, supraventrikulaarinen takykardia ja hypotensio. Ramusirumabihoito on lopetettava välittömästi ja pysyvästi, jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai 4 infuusioreaktio (ks. kohta 4.2).

Hypertensio

Vaikean hypertension esiintyvyyden ilmoitettiin kasvaneen ramusirumabia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Useimmissa tapauksissa hypertensiota hoidettiin tavanomaisella verenpainelääkityksellä. Tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden hypertensio ei ollut hallinnassa. Ramusirumabihoitoa ei saa aloittaa potilailla, joiden aiemmin todettu hypertensio ei ole hallinnassa. Ramusirumabia saavien potilaiden verenpainetta on seurattava. Jos potilaalle kehittyy vaikea hypertensio, ramusirumabihoito on keskeytettävä väliaikaisesti, kunnes verenpaine saadaan lääkityksellä hallintaan. Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos lääketieteellisesti merkittävää hypertensiota ei saada hallintaan verenpainelääkityksellä (ks. kohta 4.2).

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) -tapauksia, myös kuolemaan johtaneita, on ilmoitettu harvoin ramusirumabia saaneilla potilailla. PRES-oireisiin saattaa kuulua kouristuskohtaus, päänsärky, pahoinvointi/oksentelu, näön menetys tai tajunnantason muutos, johon saattaa liittyä kohonnut verenpaine. PRES-diagnoosi voidaan vahvistaa aivojen kuvantamisella (esim. magneettikuvaus). Ramusirumabihoito tulee keskeyttää potilailla, joilla todetaan PRES. Ramusirumabin uudelleenaloituksen turvallisuudesta potilailla, joille kehittyy PRES ja jotka toipuvat siitä, ei ole tietoa.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen Cyramza-hoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Haavojen huono paraneminen

Ramusirumabin vaikutusta ei ole arvioitu potilailla, joilla on vakavia haavoja tai haavoja, jotka eivät parane. Eläimillä tehdyssä tutkimuksessa ramusirumabi ei heikentänyt haavojen paranemista. Ramusirumabihoito on kuitenkin keskeytettävä vähintään 4 viikoksi ennen elektiivistä leikkausta, sillä angiogeneesiä estävänä hoitona ramusirumabihoito saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen haitallisesti. Leikkauksen jälkeistä ramusirumabihoidon jatkamista koskevan päätöksen tulee perustua kliiniseen arvioon riittävästä haavan paranemisesta. Jos potilaalla on haavan paranemiskomplikaatioita hoidon aikana, ramusirumabihoito on keskeytettävä, kunnes haava on täysin parantunut (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Ramusirumabia on käytettävä varoen potilailla, joilla on vaikea maksakirroosi (Child–Pugh-luokka B tai C), kirroosi, johon liittyy hepaattinen enkefalopatia, kliinisesti merkittävä kirroosista johtuva askites tai hepatorenaalinen oireyhtymä. Näiden potilaiden hoidosta on saatavilla hyvin niukasti teho-

ja turvallisuustietoa. Ramusirumabia tulee käyttää näillä potilailla vain, jos hoidon mahdollisten hyötyjen arvioidaan olevan mahdollisen progressiivisen maksan vajaatoiminnan riskiä suurempia.

Maksasolukarsinoomapotilaiden ryhmässä hepaattista enkefalopatiaa ilmoitettiin useammin ramusirumabihoitoa saaneilla kuin lumehoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava hepaattisen enkefalopatian kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy hepaattinen enkefalopatia tai hepatoreaalinen oireyhtymä (ks. kohta 4.2).

Sydämen vajaatoiminta

Ramusirumabilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella sydämen vajaatoimintaa raportoitiin määrällisesti useammin potilailla, jotka saivat ramusirumabia yhdistelmänä erilaisten solunsalpaajahoitojen tai erlotinibin kanssa verrattuna kemoterapiaan tai erlotinibiin yksinään. Tätä lisääntynyttä ilmaantuvuutta ei havaittu ramusirumabia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkkeeseen kliinisissä monoterapiatutkimuksissa. Markkinoille tulon jälkeen sydämen vajaatoimintaa todettiin ramusirumabilla hoidetuilla potilailla, useimmiten yhdessä paklitakselin kanssa. Potilaita tulee seurata sydämen vajaatoiminnan kliinisten merkkien ja oireiden varalta hoidon aikana, ja hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos sydämen vajaatoiminnan kliinisiä merkkejä ja oireita ilmaantuu. Katso kohta 4.8.

Fisteli

Potilailla saattaa olla suurentunut fisteliriski Cyramza-hoidon aikana. Ramusirumabihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy fisteli (ks. kohta 4.2).

Proteinuria

Proteinurian esiintyvyyden ilmoitettiin kasvaneen ramusirumabia saaneilla potilailla lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna. Potilaita on seurattava ramusirumabihoidon aikana proteinurian kehittymisen tai pahenemisen varalta. Jos virtsan proteiinipitoisuus on liuskatestissä $> 2+$, potilaalta on kerättävä vuorokausivirtsia. Ramusirumabihoito on keskeytettävä väliaikaisesti, jos virtsan proteiinipitoisuus on ≥ 2 g/24 h. Kun virtsan proteiinipitoisuus on palautunut tasolle < 2 g/24 h, hoito aloitetaan uudestaan pienemmällä annoksella. Annoksen pienentäminen toistamiseen on suositeltavaa, jos virtsan proteiinipitoisuus palautuu tasolle ≥ 2 g/24 h. Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos virtsan proteiinipitoisuus on > 3 g/24 h tai jos potilaalle kehittyy nefroottinen oireyhtymä (ks. kohta 4.2).

Stomatiitti

Stomatiitin esiintyvyyden ilmoitettiin kasvaneen ramusirumabia ja kemoterapiaa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä ja kemoterapiaa saaneisiin potilaisiin. Oireenmukainen hoito tulee aloittaa viipymättä, jos potilaalla ilmenee stomatiittia.

Munuaisten vajaatoiminta

Ramusirumabihoitoa koskevia turvallisuustietoja on saatavilla vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista rajallisesti (kreatiniinipuhdistuma 15-29 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Iäkkäät ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavat potilaat

Potilaiden, jotka saivat ramusirumabia ja dosetakselia edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon ja joiden tauti oli edennyt aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen, korkeamman iän havaittiin viittaavan heikompaan tehoon (ks. kohta 5.1). Korkeampaan ikään, toimintakykyluokkaan ja kemoterapian todennäköiseen siedettävyyteen liittyvät komorbiditeetit tulee siksi arvioida huolellisesti ennen hoidon aloittamista iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Kun ramusirumabia käytettiin yhdessä erlotinibin kanssa ensilinjan hoitona ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä, jossa kasvaimessa oli aktivoiva EGFR-mutaatio, vähintään 70-vuotiailla potilailla oli suurempi asteen ≥ 3 haittavaikutusten sekä kaikkien asteiden vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus verrattuna alle 70-vuotiaisiin potilaisiin.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 10 ml injektiopullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 85 mg natriumia per 50 ml injektiopullo. Tämä vastaa noin 4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ramusirumabin ja paklitakselin välillä ei havaittu yhteisvaikutuksia. Ramusirumabin samanaikainen anto ei vaikuttanut paklitakselin farmakokinetiikkaan eikä paklitakselin samanaikainen anto ramusirumabin farmakokinetiikkaan. Ramusirumabin samanaikainen anto ei vaikuttanut irinotekaaniin ja sen aktiivisen metabolitiin, SN-38:n, farmakokinetiikkaan. Ramusirumabin samanaikainen anto ei vaikuttanut dosetakselin eikä erlotinibin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskautta Cyramza-hoidon aikana, ja heille on kerrottava raskauteen ja sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen ramusirumabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Ramusirumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja. Riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty (ks. kohta 5.3). Angiogeneesi on välttämätöntä raskauden jatkumisen ja sikiön kehityksen kannalta, joten angiogeneesin estyminen ramusirumabin annon jälkeen saattaa vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja sikiöön. Cyramzaa saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt äidille ylittävät siihen mahdollisesti liittyvät riskit. Jos potilas tulee raskaaksi ramusirumabihoitoon aikana, hänelle on kerrottava raskauden jatkumiseen ja sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä. Cyramzan käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana eikä naisilla, jotka voivat saada lapsia mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ramusirumabi ihmisen rintamaitoon. Erittyminen maitoon ja imeytyminen suun kautta on todennäköisesti vähäistä. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, joten imetys on lopetettava Cyramza-hoidon ajaksi ja vähintään 3 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ramusirumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläintutkimusten perusteella on todennäköistä, että naisten hedelmällisyys heikkenee ramusirumabihoitoon aikana (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cyramzalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla on oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyyn, on suositeltavaa, että potilas ei aja eikä käytä koneita ennen kuin vaikutus häviää.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimpia ramusirumabihoitoon (monoterapia tai yhdistelmähoito solunsalpaajan kanssa) liittyviä haittavaikutuksia olivat:

Maha-suolikanavan perforaatio (ks. kohta 4.4)

Vaikea maha-suolikanavan verenvuoto (ks. kohta 4.4)

Tromboembolinen valtimotapahtuma (ks. kohta 4.4)
 Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Yleisimmät haittavaikutukset ramusirumabihoitoa monoterapiana saaneilla potilailla olivat ääreisosien turvotus, hypertensio, ripuli, vatsakipu, päänsärky, proteinuria ja trombosytopenia.

Yleisimmät haittavaikutukset ramusirumabihoitoa yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla olivat uupumus/voimattomuus, neutropenia, ripuli, nenäverenvuoto ja stomatiitti.

Yleisimmät haittavaikutukset ramusirumabihoitoa yhdessä erlotinibin kanssa saaneilla potilailla olivat infektiot, ripuli, hypertensio, stomatiitti, proteinuria, hiustenlähtö ja nenäverenvuoto.

Haittavaikutustaulukko

Taulukoissa 6 ja 7 luetellaan ramusirumabin käyttöön liittyneet haittavaikutukset vaiheen III lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa ramusirumabia käytettiin joko monoterapiana mahasyövän ja maksasolukarsinooman hoitoon tai yhdessä eri solunsalpaajahoidojen tai erlotinibin kanssa mahasyövän, metastasoituneen kolorektaalisyövän ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavan yleisyysluokituksen mukaan:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)
 Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
 Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
 Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
 Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)
 Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arvointiin)

Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6: Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat ramusirumabia monoterapiana vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa (REGARD-, REACH-2- ja REACH-tutkimusten potilaat, joilla alfafetoproteiinipitoisuus oli ≥ 400 ng/ml)

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvainen
Veri ja imukudos	Trombosytopenia ^a	Neutropenia ^a	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypokalemia ^{a,b} Hyponatremia ^a Hypoalbuminemia ^a	
Hermosto	Päänsärky	Hepaattinen enkefalopatia ^c	
Verisuonisto	Hypertensio ^{a,d}	Tromboemboliset valtimotapahtumat ^a	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenäverenvuoto	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ^{a,c} Ripuli	Suolitukos ^a	Ruoansulatuskanavan perforaatio ^a
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma ^a	
Munuaiset ja virtsatiet	Proteinuria ^{a,f}		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ääreisosien turvotus	Infuusioreaktiot ^a	

- ^a Termit kuvaavat tapahtumaryhmiä ja pikemminkin lääketieteellistä käsitettä kuin yksittäistä tapahtumaa tai haittavaikutustermiä.
- ^b Mukana hypokalemia ja pienentynyt veren kaliumpitoisuus.
- ^c Perustuu REACH-2- ja REACH-tutkimuksiin (ramusirumabi monoterapiana maksasolukarsinooman hoidossa). Mukana hepaattinen enkefalopatia ja maksakooma.
- ^d Mukana verenpaineen nousu ja hypertensio.
- ^e Mukana vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja maksan kipu.
- ^f Mukana yksi nefroottinen syndrooma -tapaus

Taulukko 7: Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat ramusirumabia yhdessä solunsalpaajahoidon tai erlotinibin kanssa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa (RAINBOW, REVEL, RAISE ja RELAY)

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot	Infektiot ^{i,k}	Sepsis ^{a,b}	
Veri ja imukudos	Neutropenia ^a Leukopenia ^{a,c} Trombosytopenia ^a Anemia ^j	Kuumeinen neutropenia ^d	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypoalbuminemia ^a Hyponatremia ^a	
Hermosto	Päänsärky ^j		
Sydän			Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Hypertensio ^{a,e}		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Keuhkoverenvuoto ^{j,l}	
Ruoansulatuselimistö	Suutulehdus Ripuli	Ruoansulatuskanavan verenvuototapahtumat ^{a,f} Ruoansulatuskanavan perforaatio ^a Ienten verenvuoto ^j	
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö ^j	Palmoplantaarinen erytrodysestesia-oireyhtymä ^g	
Munuaiset ja virtsatiet	Proteinuria ^{a,h}		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus ^{a,i} Mukosiitti ^d Ääreisosien turvotus		

- ^a Termit kuvaavat tapahtumaryhmiä ja pikemminkin lääketieteellistä käsitettä kuin yksittäistä tapahtumaa tai haittavaikutustermiä.
- ^b Perustuu RAINBOW-tutkimukseen (ramusirumabi ja paklitakseli).
- ^c Perustuu RAINBOW-tutkimukseen (ramusirumabi ja paklitakseli). Mukana leukopenia ja valkosolumäärän pieneneminen.
- ^d Perustuu REVEL-tutkimukseen (ramusirumabi ja dosetakseli).
- ^e Mukana verenpaineen nousu, hypertensio ja hypertensiivinen kardiomyopatia.
- ^f Perustuu RAINBOW-tutkimukseen (ramusirumabi ja paklitakseli) ja RAISE-tutkimukseen (ramusirumabi ja FOLFIRI). Mukana peräaukon verenvuoto, veriripuli, mahalaukun verenvuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto, verioksenus, veriuloste, peräpukamaverenvuoto, Mallory–Weissin oireyhtymä, meleena, ruokatorven verenvuoto, peräsuolen verenvuoto ja ruoansulatuskanavan yläosan verenvuoto.
- ^g Perustuu RAISE-tutkimukseen (ramusirumabi ja FOLFIRI).
- ^h Mukana nefroottisen oireyhtymän tapauksia.
- ⁱ Perustuu RAINBOW-tutkimukseen (ramusirumabi ja paklitakseli) ja REVEL-tutkimukseen (ramusirumabi ja dosetakseli). Mukana uupumus ja voimattomuus.

- ^j Perustuu RELAY-tutkimukseen (ramusirumabi ja erlotinibi).
- ^k Infektiot-termi kattaa kaikki Infektiot-elinjärjestelmäluokkaan kuuluvat haittavaikutustermit. Yleisimpiä ($\geq 1\%$) asteen ≥ 3 infektiota ovat keuhkokuume, selluliitti, kynnenvierustulehdus, ihon infektio ja virtsatieinfektio.
- ^l Mukana veriyskökset, verenvuoto kurkunpäästä, hemothorax (kuolemaan johtava tapahtuma on todettu) ja keuhkoverenvuoto.

Kliinisissä tutkimuksissa angiogeneesiä estävään hoitoon liittyneitä kliinisesti merkittäviä vaikutuksia (mukaan lukien asteen ≥ 3 vaikutukset) ramusirumabia saaneilla potilailla olivat maha-suolikanavan perforaatiot, infuusioreaktiot ja proteinuria (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kolorektaalisyöpä

Ramusirumabi yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa

RAISE-tutkimuksessa ramusirumabin ja FOLFIRIn yhdistelmällä hoidetuilla metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla yleisin ($\geq 1\%$) haittavaikutus, joka johti ramusirumabihoidon keskeyttämiseen oli proteinuria (1,5 %). Yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 1\%$), jotka johtivat yhden tai useamman FOLFIRI-komponentin keskeyttämiseen olivat: neutropenia (12,5 %), trombosytopenia (4,2 %), ripuli (2,3 %) ja stomatiitti (2,3 %). FOLFIRI-komponenteista yleisimmin keskeytettiin 5-FU bolus.

Haittavaikutukset muista lähteistä

Taulukko 8: Ramusirumabiin yhdistetyt haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen tehdyissä ilmoituksissa

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Kasvaimet, hyvänlaatuinen, pahanlaatuinen ja täsmentämätön (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	Hemangiooma			
Veri ja imukudos			Tromboottinen mikroangiopatia	
Umpieritys	Kilpirauhasen vajaatoiminta			
Hermosto			Posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-oireyhtymä	
Sydän				Sydämen vajaatoiminta ^a
Verisuonisto				Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia			

^a Markkinoille tulon jälkeen sydämen vajaatoimintaa on havaittu ramusirumabilla enimmäkseen yhdessä paklitakselin kanssa. Katso kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Pediatriset potilaat

Uusia turvallisuuteen liittyviä ongelmia ei havaittu tutkimuksessa I4T-MC-JVDA rajallisella määrällä pediatria potilaita, jotka saivat ramusirumabi-valmistetta monoterapiana (ks. kohta 5.1). Yhdellä potilaalla kyseisessä tutkimuksessa esiintyi distaalisen reisiluun kasvulevyn progressiivista levenemistä. Tämän löydöksen vaikutusta kasvuun ei tunneta. Uusia turvallisuuteen liittyviä ongelmia ei ilmoitettu tutkimuksessa J1S-MC-JV02 rajallisella määrällä pediatria potilaita, jotka saivat ramusirumabi-valmistetta yhdistelmähoitona (ks. kohta 5.1).

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisillä ei ole tietoa. Cyramzaa on annettu vaiheen 1 tutkimuksessa enintään 10 mg/kg kahden viikon välein. Siedettyä enimmäisannosta ei saavutettu. Yliannostustapauksessa on käytettävä elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, VEGF/VEGFR (Vaskulaarisen endoteelikasvutekijän/endoteelikasvutekijäreseptorin) -estäjät, ATC-koodi: L01FG02.

Vaikutusmekanismi

Verisuonten endoteelikasvutekijän (VEGF) reseptori 2 on VEGF:n indusoiman angiogeneesin keskeinen välittäjä. Ramusirumabi on kohdereseptorin humaanin vasta-aine, joka sitoo spesifisesti VEGF-reseptori 2:n ja estää VEGF-A:n, VEGF-C:n, ja VEGF-D:n sitoutumisen. Tämän seurauksena ramusirumabi estää VEGF-reseptori 2:n ja siitä alavirtaan olevien signaalintiekomponenttien ligandin stimuloimaa aktiivista, mukaan lukien p44/p42-mitogeneeniaktivoidut proteiini-kinasit, neutralisoiva ligandin indusoima proliferaatio ja ihmisen endoteelisolujen migraatio.

Kliininen teho ja turvallisuus

Mahasyöpä

RAINBOW

Maailmanlaajuisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa RAINBOW-tutkimuksessa Cyramzan ja paklitakselin yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja paklitakselin yhdistelmään. Tutkimus tehtiin 665 potilaalla, joilla oli aiemman platinaa ja fluoropyrimidiiniä ja mahdollisesti myös antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen paikallisesti uusiutunut ja leikkauskelvoton tai metastasoitunut mahasyöpä (mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma). Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika ja toissijaisia päätetapahtumia olivat etenemisvapaa elossaoloaika ja kokonaisvasteprocentti. Vaatimuksena oli, että potilaan tauti oli edennyt ensilinjan hoidon aikana tai 4 kk kuluessa viimeisestä ensilinjan hoidon annoksesta ja ECOG-toimintakykyluokka oli 0–1. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Cyramzaa ja paklitakselia (n = 330) tai lumelääkettä ja paklitakselia (n = 335). Satunnaistaminen stratifioitiin maantieteellisen alueen, ensilinjan hoidon aloittamisesta taudin etenemiseen kuluneen ajan (< 6 kk vs. ≥ 6 kk) ja taudin

mitattavuuden mukaan. Cyramzaa (8 mg/kg) tai lumelääkettä annettiin infuusiona laskimoon 2 viikon välein 28 päivän syklin aikana (päivinä 1 ja 15). Paklitakselia (80 mg/m²) annettiin infuusiona laskimoon kunkin 28 päivän syklin päivinä 1, 8 ja 15.

Valtaosa (75 %) tutkimuksessa satunnaistetuista potilaista oli saanut aiempaa platinan ja fluoropyrimidiinin yhdistelmähoitoa ilman antrasykliiniä. Loput (25 %) olivat saaneet aiemmin platinan ja fluoropyrimidiinin yhdistelmähoitoa yhdessä antrasykliinin kanssa. Tauti eteni ensilinjan hoidon aikana kahdella potilaalla kolmesta (66,8 %). Potilaiden lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet olivat hoitoryhmissä yleisesti ottaen samankaltaiset: iän mediaani oli 61 vuotta, 71 % potilaista oli miehiä, 61 % oli valkoihoisia ja 35 % aasialaisia, 39 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 61 %:lla 1, 81 %:lla potilaista tauti oli mitattavissa, 79 %:lla potilaista oli mahasyöpä ja 21 %:lla ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma. Valtaosalla potilaista (76 %) tauti oli edennyt 6 kk kuluessa ensilinjan hoidon aloittamisesta. Cyramzan ja paklitakselin yhdistelmää saaneilla potilailla hoidon keston mediaani oli 19 viikkoa ja lumelääkettä ja paklitakselia saaneilla potilailla 12 viikkoa. Cyramzan suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli 98,6 % ja lumeen 99,6 %. Paklitakselin suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli 87,7 % Cyramza + paklitakseli -ryhmässä ja 93,2 % lumelääke + paklitakseli -ryhmässä. Haittatapahtumien takia hoidon lopettaneiden potilaiden prosenttiosuus oli samaa luokkaa: 12 % Cyramzaa ja paklitakselia saaneista potilaista ja 11 % lumelääkettä ja paklitakselia saaneista. Systeemistä syöpähoitoa annettiin lopettamisen jälkeen 47,9 %:lle Cyramzaa ja paklitakselia saaneista potilaista ja 46,0 %:lle lumelääkettä ja paklitakselia saaneista.

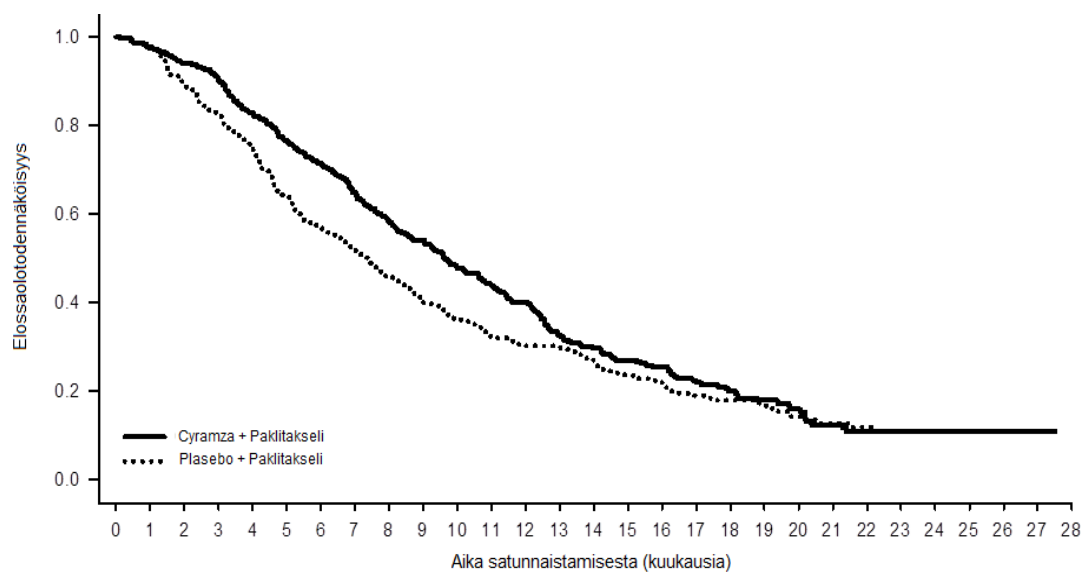
Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja paklitakselin yhdistelmää saaneilla potilailla lumelääkettä ja paklitakselia saaneisiin potilaisiin verrattuna (HR 0,807; 95 % lv: 0,678–0,962; p = 0,0169). Elossaolon mediaani piteni 2,3 kk enemmän Cyramza + paklitakseli -ryhmässä: 9,63 kk Cyramza + paklitakseli -ryhmässä ja 7,36 kk lumelääke + paklitakseli -ryhmässä. Etenemisvapaa elossaolo parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja paklitakselin yhdistelmää saaneilla potilailla lumelääkettä ja paklitakselia saaneisiin potilaisiin verrattuna (HR 0,635; 95 % lv: 0,536–0,752; p < 0,0001). Etenemisvapaa elossaolon mediaani piteni 1,5 kk enemmän Cyramza + paklitakseli -ryhmässä: 4,4 kk Cyramza + paklitakseli -ryhmässä ja 2,9 kk lume + paklitakseli -ryhmässä. Objektiivinen vasteprosentti (täydellinen vaste + osittainen vaste) parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja paklitakselin yhdistelmää saaneilla potilailla lumeen ja paklitakselia saaneisiin potilaisiin verrattuna (ristitulosuhde 2,140; 95 % lv: 1,499–3,160; p = 0,0001). Objektiivinen vasteprosentti oli Cyramza + paklitakseli -ryhmässä 27,9 % ja lumelääke + paklitakseli -ryhmässä 16,1 %. Kokonaiselossaoloaika ja etenemisvapaa elossaoloaika paranivat johdonmukaisesti ennalta määritellyissä ikään, sukupuoleen ja etniseen taustaan perustuvissa alaryhmissä ja useimmissa muissa ennalta määritellyissä alaryhmissä. Tehotulokset esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9: Tehotietojen yhteenveto -hoitoaikomuspopulaatio (ITT-populaatio)

	Cyramza + paklitakseli N = 330	Lumelääke + paklitakseli N = 335
Kokonaiselossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Riskisuhde (95 % lv)	0,807 (0,678; 0,962)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	0,0169	
Etenemisvapaa elossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Riskisuhde (95 % lv)	0,635 (0,536; 0,752)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	< 0,0001	
Objektiivinen vasteprosentti (täydellinen vaste + osittainen vaste)		
Prosenttiosuus (95 % lv)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Ristitulosuhde	2,140 (1,449; 3,160)	
CMH-testin stratifioitu p-arvo	0,0001	

Lyhenteet: lv = luottamusväli, CMH = Cochran–Mantel–Haenszel

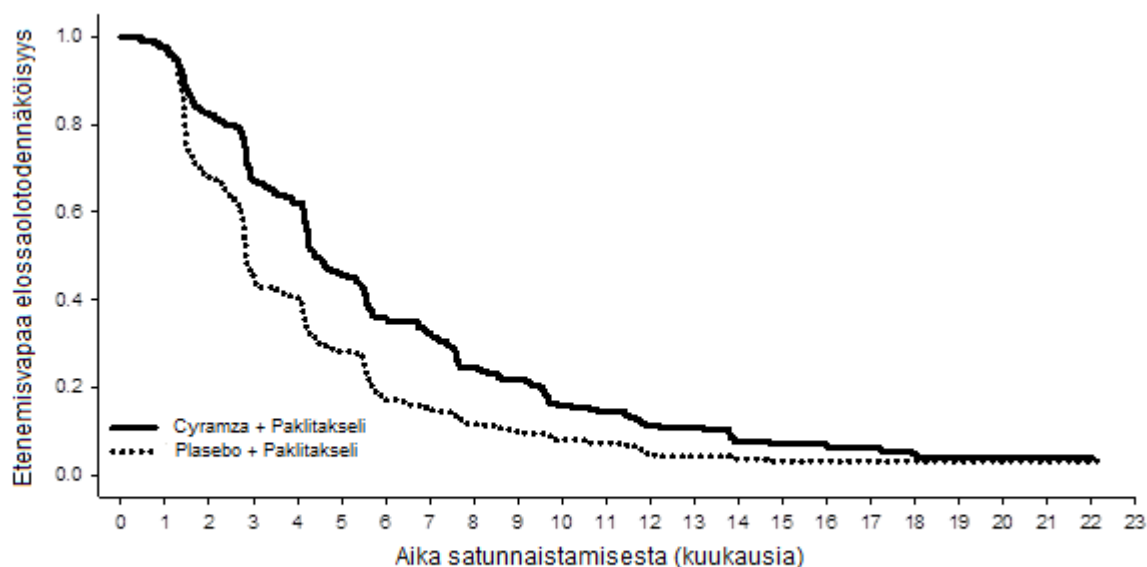
Kuva 1: Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier -käyrät, Cyramza + paklitakseli vs. lumelääke + paklitakseli, RAINBOW-tutkimus



Potilaat, joilla edelleen riski

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

Kuva 2: Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan–Meier -käyrät, Cyramza + paklitakseli vs. lumelääke + paklitakseli, RAINBOW-tutkimus



Potilaat, joilla edelleen riski

Cyramza + Paklitakseli	330	259	188	104	70	43	28	15	11	7	3	1
Plasebo + Paklitakseli	335	214	124	50	34	21	12	8	5	3	3	3

REGARD

Monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa REGARD-tutkimuksessa Cyramzan ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmään. Tutkimus tehtiin 355 potilaalla, joilla oli aiemman platina- tai fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen paikallisesti uusiutunut ja leikkauskelvoton tai metastasoitunut mahasyöpä (mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma). Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika ja toissijaisia päätetapahtumia oli

etenemisvapaa elossaoloaika. Vaatimuksena oli, että potilaan tauti oli edennyt 4 kk kuluessa metastasoituneen taudin viimeisestä ensilinjan hoidon annoksesta, liitännäishoidon aikana tai 6 kk kuluessa viimeisestä liitännäishoitoannoksesta ja potilaan ECOG-toimintakykyluokka oli 0–1. Potilaiden tutkimukseenottokriteerinä oli, että kokonaisbilirubiini oli $\leq 1,5$ mg/dl ja ASAT ja ALAT olivat ≤ 3 x ULN, tai jos potilaalla oli maksametastaaseja, ≤ 5 x ULN.

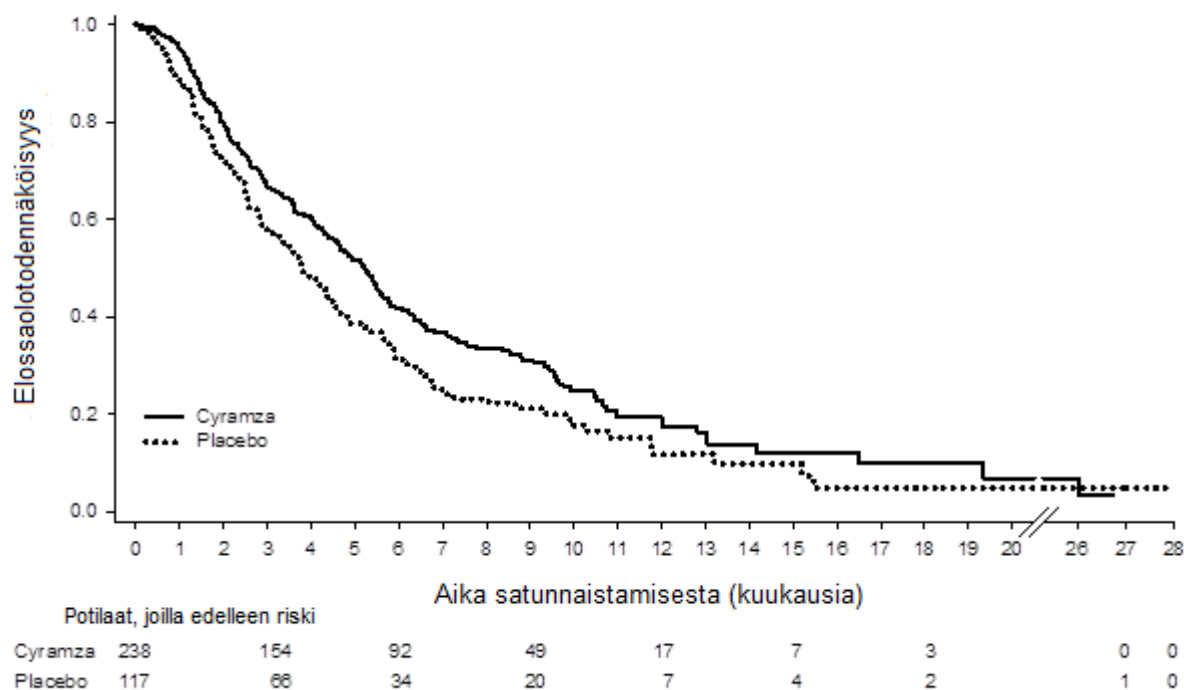
Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan infuusiona laskimoon 8 mg/kg Cyramzaa (n = 238) tai lumelääkettä (n = 117) 2 viikon välein. Satunnaistaminen stratifioitiin edeltävien 3 kuukauden aikaisen painonlaskun (≥ 10 % vs. < 10 %), maantieteellisen alueen ja primaarikasvaimen sijainnin (mahalaukku vs. ruokatorvi-mahalaukkuraja) mukaan. Lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet olivat tasapainotettu. ECOG-toimintakykyluokka oli 72 %:lla potilaista 1. REGARD-tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli Child–Pugh -luokan B tai C maksakirroosi. Cyramza-hoitoa saaneista potilaista 11 % ja lumelääkettä saaneista 6 % lopetti hoidon haittatapahtumien takia. Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzaa saaneilla potilailla lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (riskisuhde [HR] 0,776; 95 % lv: 0,603–0,998; p = 0,0473), eli kuoleman riski pieneni 22 % ja elossaoloajan mediaani piteni lumehoidon 3,8 kuukaudesta Cyramza-hoidon 5,2 kuukauteen. Etenemisvapaa elossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzaa saaneilla potilailla lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (HR 0,483; 95 % lv: 0,376–0,620; p < 0,0001), eli taudin etenemisen tai kuoleman riski pieneni 52 % ja etenemisvapaan elossaoloajan mediaani piteni lumehoidon 1,3 kuukaudesta Cyramza-hoidon 2,1 kuukauteen. Tehotulokset esitetään taulukossa 10.

Taulukko 10: Tehotietojen yhteenveto – ITT-hoitoaikomuspopulaatio

	Cyramza N = 238	Lumelääke N = 117
Kokonaiselossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Riskisuhde (95 % lv)	0,776 (0,603; 0,998)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	0,0473	
Etenemisvapaa elossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Riskisuhde (95 % lv)	0,483 (0,376; 0,620)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	< 0,0001	
12 viikon etenemisvapaa elossaoloaika (%) (95 % lv)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Lyhenteet: lv = luottamusväli

Kuva 3: Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier -käyrät, Cyramza vs. lumelääke, REGARD-tutkimus



Perustuen REGARD-tutkimuksen rajalliseen määrään HER2-positiivisia, mahasyöpää tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavia potilaita ja aiemmin trastutsumabilla hoidettuja potilaita (RAINBOW-tutkimuksessa), voidaan pitää epätodennäköisenä, että Cyramza vaikuttaisi haitallisesti tai ei tehoaisi potilaisiin, joilla on HER2-positiivinen mahasyöpä. *Post hoc*, stratifioimaton alaryhmä-analyysi RAINBOW-tutkimuksen potilaista, joita oli aiemmin hoidettu trastutsumabilla $n = 39$), osoitti potilaille mahdollista etua elossaoloajassa (HR 0,679, 95 % CI 0,327, 1,419) ja etenemisvapaassa elossaoloajassa (PFS)(HR 0,399, 95 % CI 0,194, 0,822).

Kolorektaalisyöpä

RAISE

RAISE oli maailmanlaajuinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa Cyramzan ja FOLFIRI-hoidon yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja FOLFIRI-hoidon yhdistelmään etäpesäkkeistä kolorektaalisyöpää sairastaneilla potilailla, joilla tauti oli edennyt ensilinjan bevasitsumabi-, oksaliplatiini- ja fluoropyrimidiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Vaatimuksena oli, että potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 ja että tauti oli edennyt 6 kuukauden kuluessa ensilinjan hoidon viimeisestä annoksesta. Potilaiden maksa-, munuais- ja koagulaatio toiminnan oli oltava riittävä. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli anamneesissa hallitsematon perinnöllinen tai hankinnainen verenvuoto tai tromboottinen häiriö tai joilla oli ollut äskettäin vaikea (asteen ≥ 3) verenvuoto tai valtimotromboositapahtuma satunnaistamista edeltävien 12 kuukauden aikana. Tutkimuksesta suljettiin pois myös potilaat, joilla oli ollut valtimotromboositapahtuma, asteen 4 hypertensio, asteen 3 proteinuria, asteen 3–4 verenvuototapahtuma tai suolen perforaatio ensilinjan bevasitsumabihoidon aikana.

Yhteensä 1 072 potilasta satunnaistettiin (1:1) saamaan joko Cyramzaa ($n = 536$) annoksena 8 mg/kg tai lumelääkettä ($n = 536$) yhdessä FOLFIRI-hoidon kanssa. Kaikki lääkevalmisteet annettiin laskimoon.

FOLFIRI-hoidossa annettiin 180 mg/m² irinotekaa 90 minuutin aikana ja samanaikaisesti 400 mg/m² foliinihappoa 120 minuutin aikana, minkä jälkeen 5-fluorourasiilia annettiin ensin boluksena 400 mg/m² 2–4 minuutin aikana ja sitten 2 400 mg/m² jatkuvana infuusiona 46–48 tunnin aikana. Hoitajaksot toistettiin molemmissa ryhmissä 2 viikon välein. Jos potilas lopetti yhden tai useamman hoitokomponentin haittatapahtuman takia, hän sai jatkaa hoitoa yhdellä tai useammalla muulla hoitokomponentilla, kunnes tauti eteni tai ilmeni sietämätöntä toksisuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika ja toissijaisia päätetapahtumia olivat mm. etenemisvapaa elossaoloaika, objektiivinen vasteprocentti ja elämänlaatu EORTC:n (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30-kyselylomakkeella mitattuna. Satunnaistaminen stratifioitiin maantieteellisen alueen, kasvaimen KRAS-statuksen (mutantti tai villityyppi) ja ensilinjan hoidon aloittamisen jälkeen taudin etenemiseen kuluneen ajan mukaan (< 6 kk vs. ≥ 6 kk).

Hoitoryhmien hoitoaikomuspopulaatioiden demografiset ja lähtötilanteen tiedot olivat samanlaiset. Iän mediaani oli 62 vuotta, ja 40 % potilaista oli ≥ 65-vuotiaita, 57 % potilaista oli miehiä, 76 % oli valkoihoisia ja 20 % aasialaisia, 49 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0, 49 %:lla kasvaimessa oli KRAS-mutaatio ja 24 %:lla potilaista taudin etenemiseen kulunut aika ensilinjan hoidon aloittamisen jälkeen oli < 6 kuukautta. Systemistä syöpähoitoa annettiin lopettamisen jälkeen 54 %:lle Cyramzaa ja FOLFIRI-hoitoa saaneista potilaista ja 56 %:lle lumetta ja FOLFIRI-hoitoa saaneista.

Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja FOLFIRI-hoidon yhdistelmää saaneilla potilailla verrattuna lumetta ja FOLFIRI-hoitoa saaneisiin (HR 0,844; 95 % lv: 0,730–0,976; p = 0,0219). Elossaoloajan mediaani piteni 1,6 kk enemmän Cyramza + FOLFIRI -ryhmässä: 13,3 kk Cyramza + FOLFIRI -ryhmässä ja 11,7 kk lume + FOLFIRI -ryhmässä. Etenemisvapaa elossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja FOLFIRI-hoidon yhdistelmää saaneilla potilailla verrattuna lumetta ja FOLFIRI-hoitoa saaneisiin (HR 0,793; 95 % lv: 0,697–0,903; p = 0,0005). Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani piteni 1,2 kk enemmän Cyramza + FOLFIRI -ryhmässä: 5,7 kk Cyramza + FOLFIRI -ryhmässä ja 4,5 kk lume + FOLFIRI -ryhmässä. Tehotulokset esitetään taulukossa 11 ja kuvissa 4 ja 5.

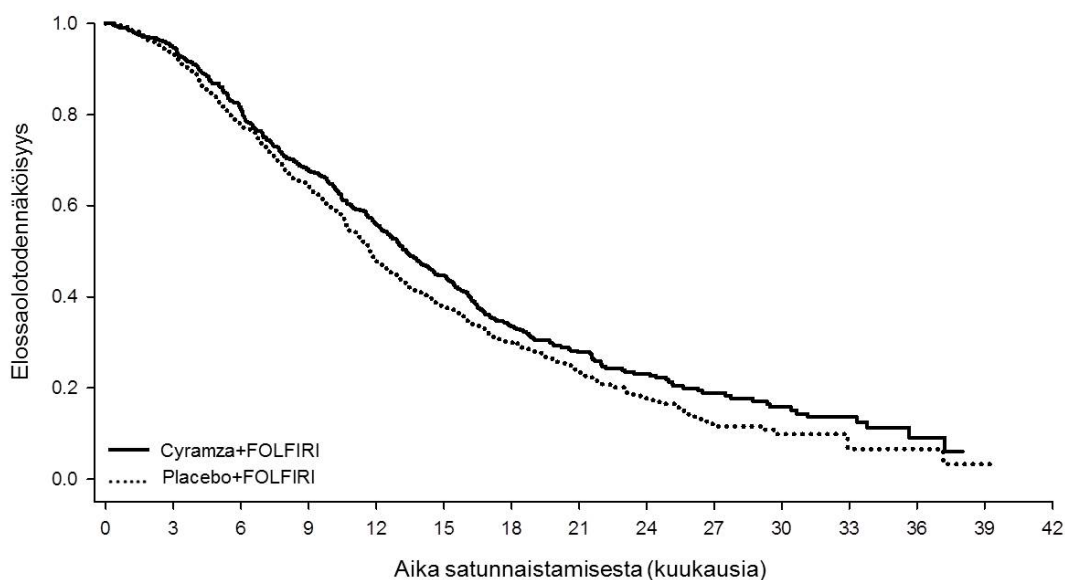
Kokonaiselossaoloajasta ja etenemisvapaasta elossaoloajasta tehtiin ennalta määritellyt analyysit stratifiointitekijöiden mukaan. Kokonaiselossaoloajan HR oli 0,82 (95 % lv: 0,67–1,0) potilailla, joilla kasvaimessa oli KRAS-villityyppi, ja 0,89 (95 % lv: 0,73–1,09) potilailla, joilla kasvaimessa oli KRAS-mutaatio. Kokonaiselossaoloajan HR oli 0,86 (95 % lv: 0,73–1,01) potilailla, joilla taudin etenemiseen kulunut aika ensilinjan hoidon aloittamisen jälkeen oli ≥ 6 kk, ja 0,86 (95 % lv: 0,64–1,13) potilailla, joilla taudin etenemiseen kulunut aika ensilinjan hoidon aloittamisen jälkeen oli < 6 kk. Molemmat ennalta määritellyt etenemisvapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan alaryhmäanalyysit osoittivat, että Cyramza + FOLFIRI -hoidolla saavutettiin parempi hoitovaikutus kuin lume + FOLFIRI-hoidolla. Alaryhmien muodostusperusteet olivat ikä (< 65 ja ≥ 65 vuotta), sukupuoli, etninen tausta, ECOG-toimintakykyluokka (0 tai ≥ 1), etäpesäkkeitä sisältävien elinten lukumäärä, etäpesäkkeiden sijainti vain maksassa, primaarikasvaimen sijainti (paksusuoli tai peräsuoli) ja karsinoembryonaalisen antigeenin pitoisuus (< 200 mikrog/l, ≥ 200 mikrog/l). 32:ssa ennalta määritellyssä kokonaiselossaoloajan alaryhmäanalyysissä 33:sta HR oli < 1,0. Ainoa alaryhmä, jossa HR oli > 1, koski potilaita, joilla tauti oli edennyt < 3 kuukauden kuluessa ensilinjan bevasitumabioidon aloittamisesta (HR 1,02 [95 % lv: 0,68–1,55]). Tällä ainoalla alaryhmällä voidaan katsoa olevan aggressiivinen tauti, joka reagoi suhteellisen huonosti ensilinjan hoitoon. Molemmissa hoitoryhmissä potilailla, joilla oli neutropeniaa, oli pidempi kokonaiselossaoloajan mediaani kuin niillä, joilla ei ollut neutropeniaa. Kokonaiselossaoloajan mediaani potilailla, joilla oli minkä tahansa asteista neutropeniaa oli suurempi ramusirumabiryhmässä (16,1 kk) kuin lumelääkeryhmässä (12,6 kk). Kokonaiselossaoloajan mediaani potilailla, joilla ei ollut neutropeniaa oli 10,7 kk molemmissa ryhmissä.

Taulukko 11: Tehotietojen yhteenveto – ITT-populaatio

	Cyramza + FOLFIRI N = 536	Lumelääke + FOLFIRI N = 536
Kokonaiselossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Riskisuhde (95 % lv)	0,84 (0,73; 0,98)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	0,022	
Etenemisvapaa elossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Riskisuhde (95 % lv)	0,79 (0,70; 0,90)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	<0,001	

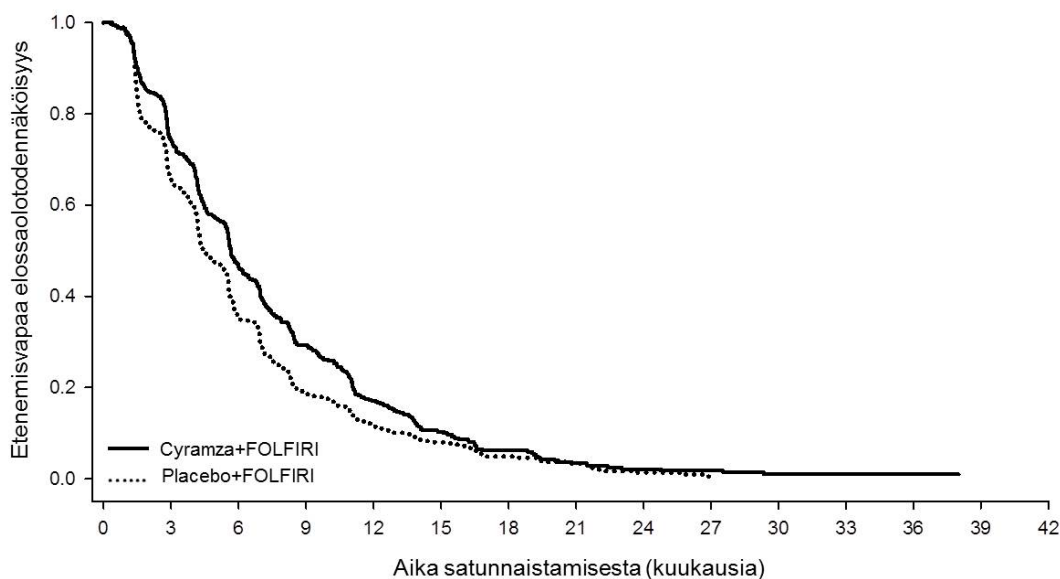
Lyhenteet: lv=luottamusväli

Kuva 4: Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier -käyrät, Cyramza + FOLFIRI vs. lumelääke + FOLFIRI, RAISE-tutkimus



	Potilaat, joilla edelleen riski														
	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0	0
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

Kuva 5: Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät, Cyramza + FOLFIRI vs. lumelääke + FOLFIRI, RAISE-tutkimus



Potilaat, joilla edelleen riski	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
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

Objektiivinen vasteprosentti oli samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (13,4 % ramusirumabi + FOLFIRI -ryhmässä vs. 12,5 % lume + FOLFIRI -ryhmässä). Taudin hallintaprosentti (täydellinen vaste + osittainen vaste + stabiili tauti) oli numeerisesti suurempi ramusirumabi + FOLFIRI -ryhmän potilailla (74,1 %) kuin lume + FOLFIRI -ryhmässä (68,8 %). Ramusirumabi + FOLFIRI -hoitoryhmän potilaat ilmoittivat elämänlaadun heikentyneen ohimenevästi useimmilla EORTC QLQ-C30 -kyselylomakkeen asteikoilla verrattuna lume + FOLFIRI -hoitoryhmän potilaisiin. Ryhmien välisiä eroja ilmoitettiin vähän ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

RELAY

RELAY oli maailmanlaajuinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu vaiheen 3 tutkimus, jossa Cyramzan ja erlotinibin yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja erlotinibin yhdistelmään. Tutkimukseen satunnaistettiin (suhteessa 1:1) 449 aiemmin hoitamaton potilasta, joilla oli metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä ja joilla oli tutkimukseenottohetkellä epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 19 deleetio tai eksonin 21 (L858R) aktivoivia mutaatioita. Tutkimukseen soveltuvien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli keskushermostometastaaseja tai tiedossa oleva T790M-EGFR-mutaatio lähtötilanteessa. Tutkimuksesta suljettiin pois myös potilaat, joilla oli suuri verenvuotoriski tai suuri kardiovaskulaaritapahtumien riski, mm. potilaat, joilla oli ollut jokin valtimotromboositapahtuma tutkimukseenottoa edeltävien 6 kuukauden aikana.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot olivat molemmissa ryhmissä samankaltaiset. Potilaista 77 % oli aasialaisia ja 22 % valkoihoisia. Cyramzaa ja erlotinibia saaneilla potilailla etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääkettä ja erlotinibia saaneilla (taulukko 12). Tutkimuksessa havaittiin yhdenmukaiset tulokset eri alaryhmissä, joiden muodostamisperusteisiin kuuluivat eksonin 19 deleetiot ja eksonin 21 (L858R) substituutiot, ikä ja etninen tausta (HR valkoihoisilla 0,618; HR aasialaisilla 0,638), sekä tupakoivien ja koko elämänsä ajan tupakoimattomien tutkittavien alaryhmissä. Kokonaiselossaolotiedot eivät olleet valmiita

lopullisen PFS-analyysin ajankohtana (maturiteetti 17,6 %). RELAY-tutkimuksen tehotulokset esitetään taulukossa 12 ja kuvassa 6.

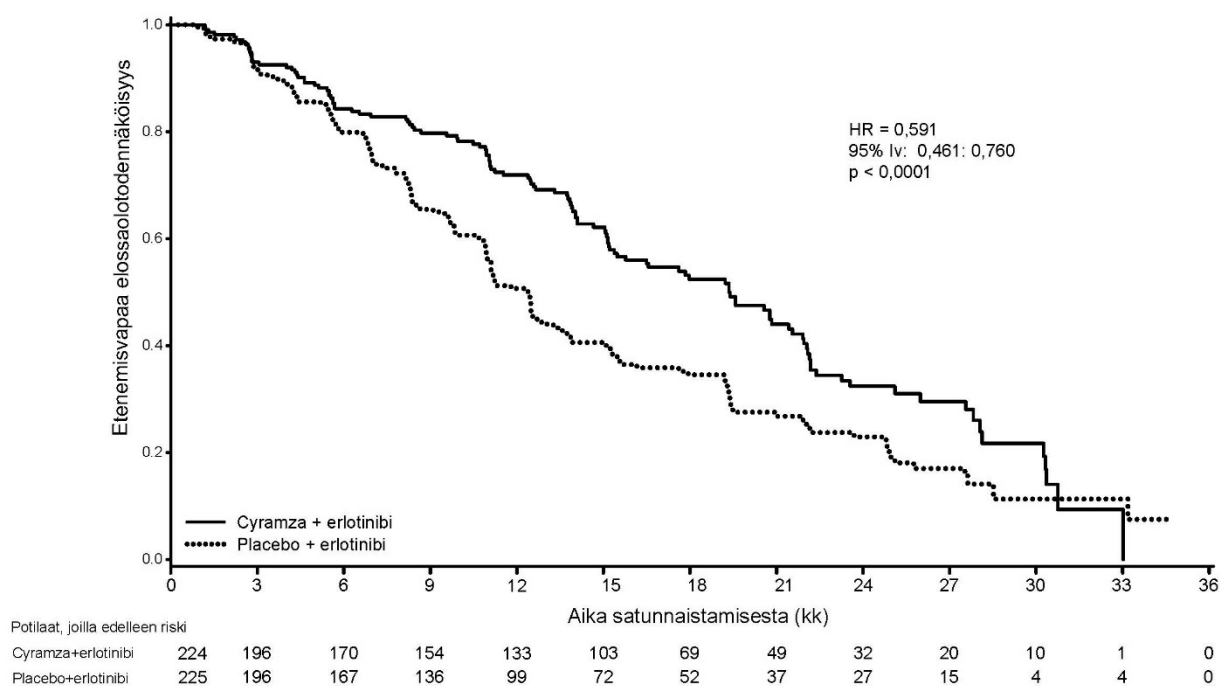
Taulukko 12: RELAY-tutkimuksen tehotietojen yhteenveto – ITT-populaatio

	Cyramza + erlotinibi N = 224	Lumelääke + erlotinibi N = 225
Etenemismatonta elossaoloaika (PFS)		
Tapahtumia (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediaani, kk (95 % lv)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Riskisuhde (95 % lv)	0,591 (0,461; 0,760)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	< 0,0001	
Kokonaiselossaoloaika, välianalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Mediaani, kk (95 % lv)	ES	ES
Riskisuhde (95 % lv)	0,832 (0,532; 1,303)	
Stratifioitujen log-rank-testin p-arvo	0,4209	
Objektiivinen vasteprosentti (täydellinen vaste + osittainen vaste)		
Prosenttiosuus (95 % lv)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
Täydellinvaste, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
Osittainen vaste, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Vasteen kesto	N = 171	N = 168
Tapahtumia (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Mediaani, kk (95 % lv)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Riskisuhde (95 % lv)	0,619 (0,477; 0,805)	
Stratifioimaton log-rank-testin p-arvo	0,0003	

Lyhenteet: ES = ei saavutettu, lv = luottamusväli.

Kokonaiselossaoloajan testaamisessa käytettiin hierarkkista testausmenettelyä. Kokonaiselossaoloaika testattiin vain, jos etenemismatonta elossaoloajan analyysi tuotti merkitsevän tuloksen. Molempien päätapahtumien kohdalla käytettiin alfan suojausta.

Kuva 6: Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan–Meier-käyrät, Cyramza + erlotinibi vs. lumelääke + erlotinibi, RELAY-tutkimus



REVEL

REVEL oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa Cyramzan ja dosetakselin yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmään 1 253 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut levyepiteelimäinen tai ei-levyepiteelimäinen keuhkosityöpä, joka oli edennyt yhden platinapohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen. Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Cyramzaa ja dosetakselia (n = 628) tai lumetta ja dosetakselia (n = 625). Satunnaistaminen stratifioitiin maantieteellisen alueen, sukupuolen, aiemman ylläpito-hoidon ja ECOG-toimintakykyluokan mukaan. Cyramzaa (10 mg/kg) tai lumelääkettä ja dosetakselia (75 mg/m²) annettiin infuusiona laskimoon 21-päiväisen hoitojakson ensimmäisenä päivänä. Itä-Aasiassa sijaitsevista tutkimuskeskuksista annettiin pienempi dosetakseliannos (60 mg/m²) 21 päivän välein. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli ollut äskettäin vakava keuhkoverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto tai postoperatiivinen verenvuoto, tai joilla oli merkkejä keskushermoston verenvuodosta, suuren ilmatien tai verisuonen kasvain, ontelo kasvaimessa tai anamneesissa merkittävä vuoto tai hallitsematon tromboottinen häiriö. Tutkimuksesta suljettiin pois myös potilaat, jotka saivat mitään terapeuttista antikoagulanttia ja/tai pitkäaikaisesti tulehduskipulääkkeitä tai muita verihiihtaleiden estäjiä tai joilla oli hoitamaton, kliinisesti epävakaa aivo/keskushermoston metastaasi (ks. kohta 4.4). Aspiriinin käyttö sallittiin annokseen 325 mg/päivä saakka. Tutkimuksessa oli mukana rajallinen määrä muita kuin valkoihoisia potilaita, erityisesti tummaihoisia potilaita (2,6 %). Siksi tässä potilasryhmässä ramusirumabin ja dosetakselin yhdistelmän käytöstä on rajallisesti kokemusta edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa, kuten myös potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, kardiovaskulaarinen sairaus tai lihavuus.

Potilaiden lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet olivat hoitoryhmissä yleisesti ottaen samankaltaiset: iän mediaani oli 62 vuotta, 67 % potilaista oli miehiä, 82 % oli valkoihoisia ja 13 % aasialaisia, 32 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 67 %:lla 1, 73 %:lla potilaista tauti oli histologialtaan muunlainen kuin levyepiteelimäinen ja 26 %:lla levyepiteelimäinen. Yleisimpiä aiempia hoitoja olivat pemetreksedi (38 %), gemsitabiini (25 %), taksaani (24 %) ja bevasitsumabi (14 %). 22 % potilaista sai aiempaa ylläpitohoitoa. Dosetakselihoito keston mediaani oli 14,1 viikkoa ramusirumabi + dosetakseli -ryhmässä (saatujen infuusioiden mediaani 4,0) ja 12,0 viikkoa lume + dosetakseli -ryhmässä (saatujen infuusioiden mediaani 4,0).

Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja dosetakselin yhdistelmää saaneilla potilailla verrattuna lumetta ja dosetakselia saaneisiin (HR 0,857; 95 % lv: 0,751–0,979; p = 0,024). Elossaoloajan mediaani piteni 1,4 kk enemmän Cyramza + dosetakseli -ryhmässä: 10,5 kk Cyramza + dosetakseli -ryhmässä ja 9,1 kk lume + dosetakseli -ryhmässä. Etenemisvapaa elossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja dosetakselin yhdistelmää saaneilla potilailla verrattuna lumetta ja dosetakselia saaneisiin (HR 0,762; 95 % lv: 0,677–0,859; p < 0,001). Etenemisvapaa elossaoloajan mediaani piteni 1,5 kk enemmän Cyramza + dosetakseli -ryhmässä: 4,5 kk Cyramza + dosetakseli -ryhmässä ja 3 kk lume + dosetakseli -ryhmässä. Objektiiivinen vasteprosentti parani merkitsevästi Cyramzan ja dosetakselin yhdistelmää saaneilla potilailla verrattuna lumetta ja dosetakselia saaneisiin (22,9 % vs. 13,6 %; p < 0,001). Eensisijainen elämänlaatuanalyysi osoitti, että elämänlaadun heikentymiseen kulunut aika oli hoitoryhmissä samaa luokkaa kaikilla keuhkosyövän oireasteikoilla (Lung Cancer Symptom Scale, LCSS) mitattuna.

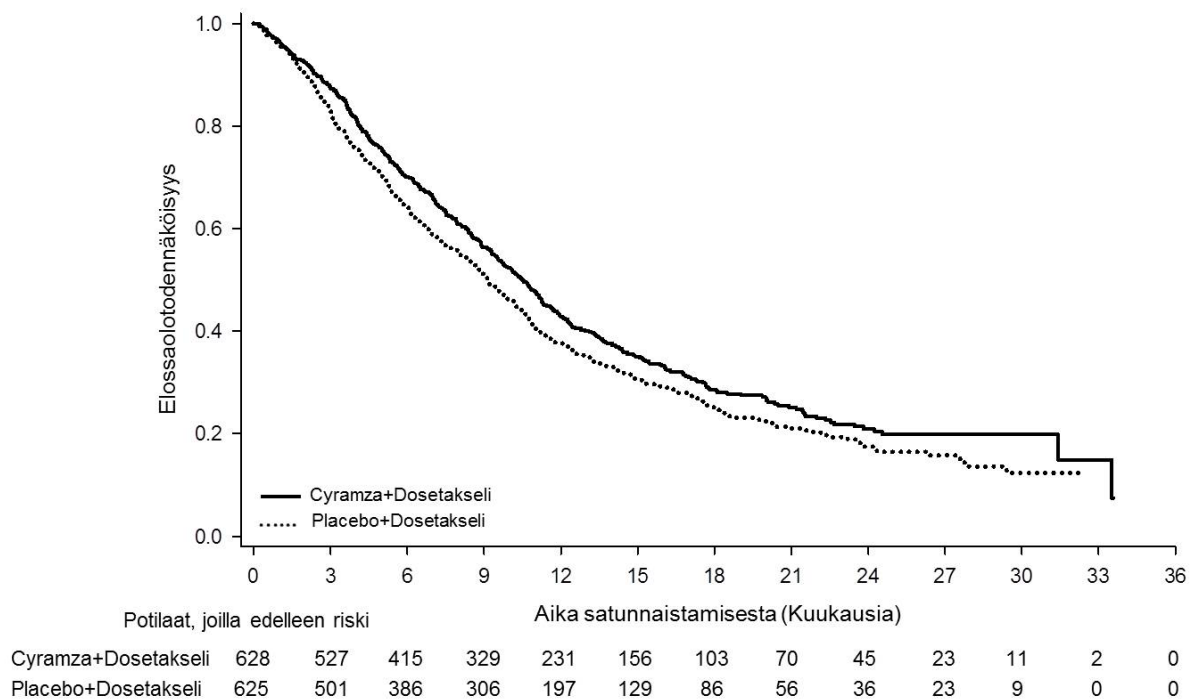
Johdonmukaista edistymistä (ramusirumabi + dosetakseli vs. lume + dosetakseli) havaittiin tärkeissä etenemisvapaa elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan alaryhmissä. Kokonaiselossaoloaika koskevan alaryhmän tulokset olivat seuraavanlaiset: histologialtaan muunlainen kuin levyepiteelimäinen syöpä (HR 0,83; 95 % lv: 0,71–0,97; kokonaiselossaoloajan mediaani: 11,1 vs. 9,7 kk) ja levyepiteelimäinen syöpä (HR 0,88; 95 % lv: 0,69–1,13; kokonaiselossaoloajan mediaani: 9,5 vs. 8,2 kk); potilaat, jotka saivat aiempaa ylläpitohoitoa (HR 0,69; 95 % lv: 0,51–0,93; kokonaiselossaoloajan mediaani: 14,4 vs. 10,4 kk); aiemman hoidon aloittamisesta kulunut aika < 9 kk (HR 0,75; 95 % lv: 0,64–0,88; kokonaiselossaoloajan mediaani: 9,3 vs. 7,0 kk); < 65-vuotiaat potilaat (HR 0,74, 95 % lv: 0,62–0,87; kokonaiselossaoloajan mediaani 11,3 vs 8,9 kk). Potilaiden, jotka saivat ramusirumabia ja dosetakselia edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon ja joiden tauti oli edennyt aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen, korkeamman iän havaittiin viittaavan heikompaan tehoon (ks. kohta 5.1). Tehossa ei havaittu eroja hoitoryhmien välillä alaryhmissä ≥ 65 vuotiaat potilaat (kokonaiselossaoloajan HR 1.10, 95 % lv: 0.89-1.36; kokonaiselossaoloajan mediaani: 9,2 vs 9,3 kk, ks. kohta 4.4), ennen hoitoa taksaania saaneet potilaat (HR 0,81; 95 % lv: 0,62-1,07; kokonaiselossaoloajan mediaani: 10,8 vs 10,4 kk) ja potilaat, joiden aiemman hoidon aloittamisesta kulunut aika oli ≥ 9 kk (HR 0,95; 95 % lv: 0,75-1,2; kokonaiselossaoloajan mediaani: 13,7 vs 13,3 kk). Tehotulokset esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13: Tehotietojen yhteenveto –ITT-populaatio

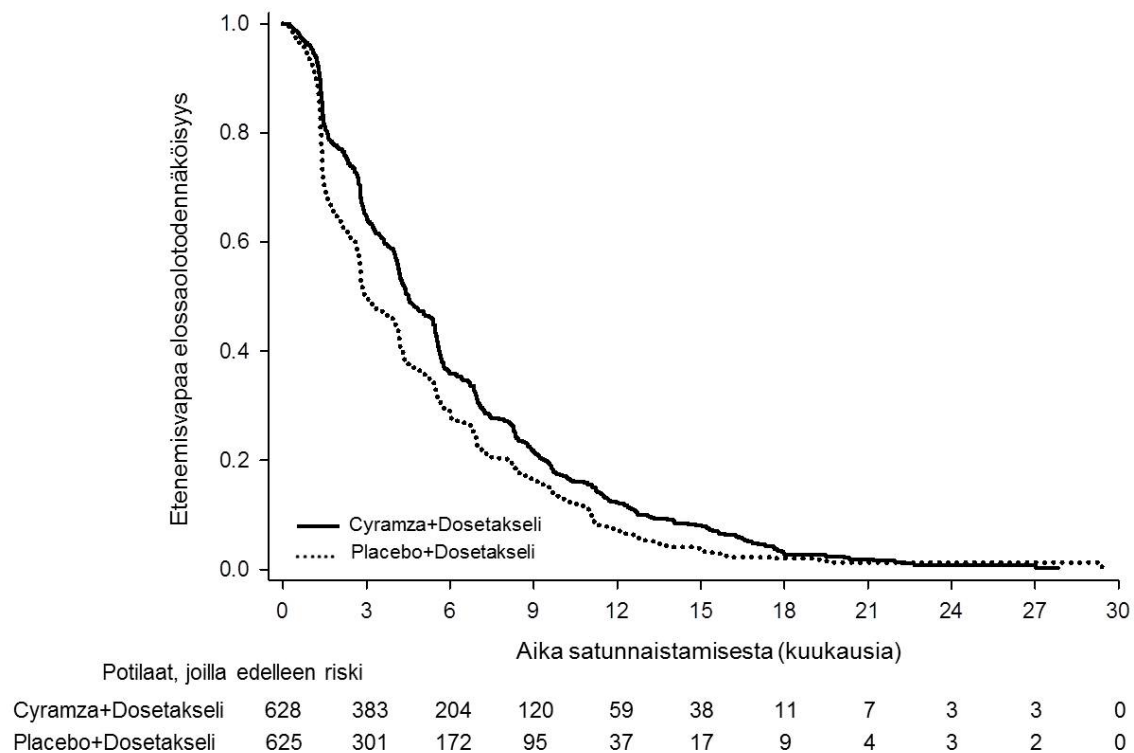
	Cyramza + dosetakseli N = 628	Lumelääke + dosetakseli N = 625
Kokonaiselossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Riskisuhde (95 % lv)	0,857 (0,751; 0,979)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	0,024	
Etenemisvapaa elossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Riskisuhde (95 % lv)	0,762 (0,677; 0,859)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	<0,001	
Objektiiivinen vasteprosentti (täydellinen vaste + osittainen vaste)		
Prosenttiosuus (95 % lv)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
CMH-testin stratifioitu p-arvo	<0,001	

Lyhenteet: lv = luottamusväli, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Kuva 7: Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät, Cyramza + dosetakseli vs. lumelääke + dosetakseli, REVEL-tutkimus



Kuva 8: Etenemismapaan elossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät, Cyramza + dosetakseli vs. lumelääke + dosetakseli, REVEL-tutkimus



Maksasolukarsinooma

REACH-2

REACH-2 oli maailmanlaajuinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa Cyramzan ja parhaan mahdollisen tukihoidon (Best Supportive Care, BSC) yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmään. Tutkimukseen satunnaistettiin (2:1) 292 potilasta, joilla

oli maksasolukarsinoma ja joiden seerumin AFP-pitoisuus oli tutkimukseenottohetkellä ≥ 400 ng/ml. Tutkimukseen otettiin potilaita, joiden tauti oli edennyt aiemman sorafenibihoidon aikana tai sen jälkeen, tai jotka eivät sietäneet sorafenibia. Soveltuvien potilaiden Child–Pugh-luokka oli A (pisteet < 7), kreatiniinipuhdistuma ≥ 60 ml/min ja ECOG-toimintakykyluokka 0 tai 1. Lisäksi potilaat joko kuuluivat Barcelona Clinic Liver Cancer -luokituksen (BCLC) luokkaan B eikä lokoregionaalinen hoito ollut enää mahdollinen, tai he kuuluivat BCLC-luokkaan C. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aivometastaaseja, leptomeningeaalinen tauti, hallitsematonta selkäydinkompressiota, aiempaa tai ajankohtaista hepaattista enkefalopatiaa tai kliinisesti merkittävää askitesta, vaikeaa laskimolaajentumien verenvuotoa hoitoa edeltävien 3 kuukauden aikana, tai mahan tai ruokatorven laskimolaajentumia, joiden verenvuotoriski oli suuri. Ensijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. REACH-2-tutkimuksen mukaanottokriteerinä toiminut suurentuneen AFP-pitoisuuden kynnyсарvo määritettiin REACH-tutkimuksen ennalta määritellyn eksploratiivisen alaryhmäanalyysin elossaolotulosten perusteella. REACH oli aiemmin päättynyt, supporttiivinen vaiheen 3 kliininen tutkimus, jossa 565 maksasolukarsinoma sairastavaa potilasta satunnaistettiin (1:1) saamaan joko Cyramzan ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmää tai lumelääkkeen ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmää. Potilaiden tauti oli edennyt aiemman sorafenibihoidon aikana tai sen jälkeen.

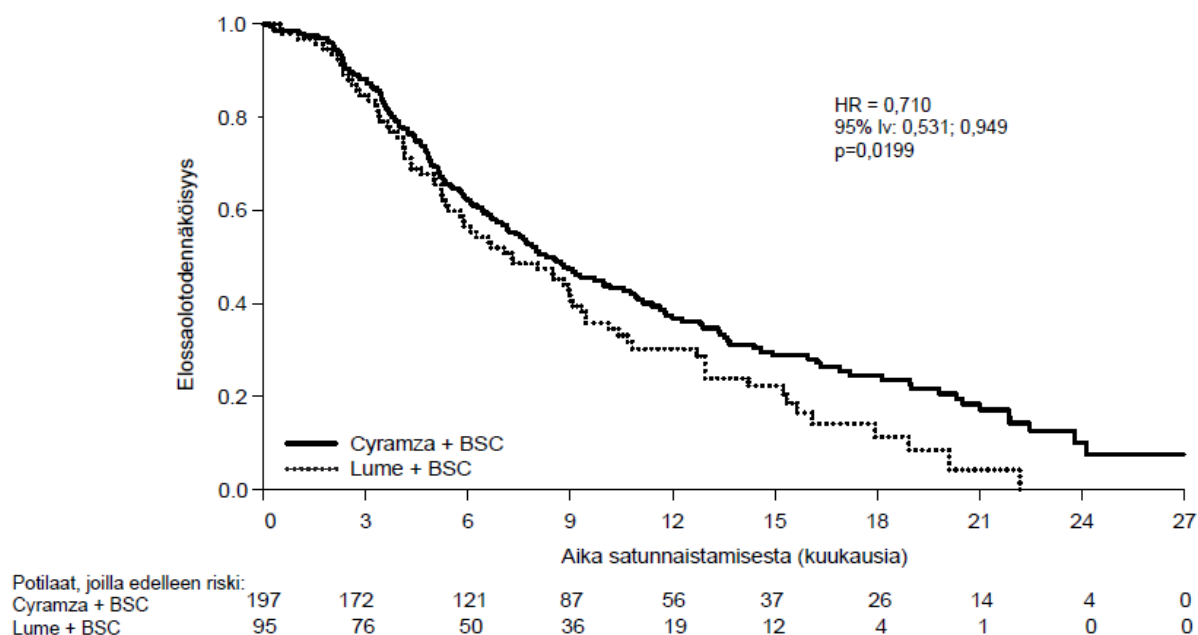
REACH-2-tutkimuksessa potilaiden lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin piirteet olivat yleisesti ottaen samanlaiset molemmissa ryhmissä; poikkeuksena oli AFP-pitoisuus, joka oli lumeryhmässä pienempi. Cyramza-hoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi lumehoitoon verrattuna (taulukko 14). REACH-2-tutkimuksen tärkeää tehon tulosmuuttujaa tuki se, että etenemisvapaa elossaoloaika oli Cyramza-hoitoa saaneilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin lumehoitoa saaneilla. Cyramzan suhteellinen hoitovaikutus (riskisuhteen perusteella arvioituna) verrattuna lumelääkkeeseen oli yleisesti ottaen johdonmukainen eri alaryhmissä, joiden määrittelyperusteisiin kuuluivat ikä, etninen tausta, taudin etiologia ja sorafenibihoidon lopettamisen syy (taudin eteneminen vs. huono siedettävyys). REACH-2-tutkimuksessa ramusirumabialtistus korreloi kokonaiselossaoloajan paranemiseen (ks. kohta 5.2). REACH-2-tutkimuksen tehotulokset esitetään taulukossa 14 ja kuvassa 9.

Taulukko 14: REACH-2-tutkimuksen tehotietojen yhteenveto – ITT-populaatio

	Cyramza N = 197	Lumelääke N = 95
Kokonaiselossaoloaika, kk		
Mediaani (95 % lv)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
Riskisuhde (95 % lv)	0,710 (0,531; 0,949)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	0,0199	
Etenemisvapaa elossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
Riskisuhde (95 % lv)	0,452 (0,339; 0,603)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	$< 0,0001$	
Objektiivinen vasteosuus (täydellinen vaste + osittainen vaste)		
Objektiivinen vasteosuus, % (95 % lv)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
p-arvo	0,1697	

Lyhenteet: lv = luottamusväli

Kuva 9: Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrät, Cyramza vs. lumelääke, REACH-2-tutkimus



Potilaat, joiden ECOG-toimintakykyluokka (Eastern Cooperative Oncology Group) on ≥ 2 Avaintutkimuksiin ei otettu millään indikaatiolla mukaan potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli ≥ 2 . Tästä syystä Cyramzan turvallisuutta ja tehoa ei tunneta tässä potilaspopulaatiossa.

Immunogeenisyys

Lääkevasta-aineita tutkittiin potilailta useina ajankohtina kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa (RAINBOW ja REGARD). Näytteet tutkittiin 956 potilaalta: 527:ltä ramusirumabia saaneelta potilaalta ja 429:ltä vertailuhoitoa saaneelta potilaalta. Lääkevasta-aineita kehittyi 11:llä (2,2 %) ramusirumabia saaneista potilaista ja kahdella (0,5 %) vertailuhoitoa saaneista potilaista. Infuusioreaktioita ei esiintynyt kenelläkään potilaista, joille kehittyi lääkevasta-aineita. Yhdellekään potilaalle ei kehittynyt ramusirumabia neutraloivia vasta-aineita. Lääkevasta-aineiden vaikutusta ramusirumabin tehoon ja turvallisuuteen ei voida arvioida, sillä tietoja ei ole riittävästi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Cyramza-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa mahalaukun adenokarsinoomassa, paksu- ja peräsuolen adenokarsinoomassa, keuhkosityvässä ja maksasyvässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Monoterapiana käytetyn ramusirumabin turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa vaiheen 1 monikeskustutkimuksessa I4T-MC-JVDA pediatrisilla ja nuorilla aikuispotilailta (ikä 1–21 vuotta) vaiheen 2 annossuosituksen määrittämiseksi. Tutkimus koostui kahdesta osasta. Osassa A ramusirumabia annosteltiin 8 mg/kg tai 12 mg/kg laskimonsisäisesti 60 minuutin aikana 2 viikon välein 23 potilaalle, joilla oli uusiutuneita tai vaikeahoitaisia kasvaimia keskushermoston ulkopuolella. Maksimaalista siedettyä annosta ei saavutettu. Vaiheeseen 2 suositelluksi annokseksi määritettiin 12 mg/kg kahden viikon välein annosteltuna. Osassa B ramusirumabia annosteltiin vaiheen 2 annossuosituksen mukaisesti 6 potilaalle, joilla oli uusiutuneita tai vaikeahoitaisia kasvaimia keskushermostossa, lääkkeen siedettävyyden arvioimiseksi tässä populaatiossa. Kasvainvasteita ei havaittu kummassakaan osassa A tai B.

Ramusirumabin turvallisuutta ja tehoa yhdessä gemsitabiiniin ja dosetakselin kanssa verrattuna gemsitabiiniin ja dosetakseliin yksinään arvioitiin satunnaistetussa, maailmanlaajuisessa vaiheen 2

monikeskustutkimuksessa J1S-MC-JV02 (JV02). Tutkimukseen otettiin 23 pediatria tai nuorta aikuispotilasta (ikä 36 kk–29 vuotta), jotka sairastivat relapsoitunutta, uusiutunutta tai progressiivista synoviaalisarkoomaa. Satunnaistaminen (2:1) stratifioitiin levinneisyyden perusteella (metastaattinen sairaus vs. paikallisesti edennyt sairaus) uusiutumishetkellä. JV02-tutkimus lopetettiin ilman ensisijaisen päätetapahtuman (etenemismvapaa elossaoloaika) muodollista arviointia, koska välivaiheen hyödyllisyysanalyysissä tutkimus ei saavuttanut ennaltamääritettyä 60 %:n luotettavuutta kokeellisen hoidon paremmuudessa (etenemismvapaan elossaoloajan riskisuhde vähemmän kuin 1 synoviaalisarkoomapotilailla). Tutkimuksessa havaittiin yksi osittainen vaste, mutta ei yhtään täydellistä vastetta kokeelliselle hoidolle. Vertailuryhmässä ei havaittu vastetta, ei täydellistä eikä osittaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun annostus oli 8 mg/kg 2 viikon välein, monoterapiana käytetyn ramusirumabin geometrinen C_{\min} -keskiarvo pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastavien potilaiden seerumissa ennen neljättä ramusirumabiannosta oli 49,5 µg/ml (vaihteluväli 6,3–228 µg/ml) ja ennen seitsemättä ramusirumabiannosta 74,4 µg/ml (vaihteluväli 13,8–234 µg/ml). Ramusirumabin geometrinen C_{\min} -keskiarvo maksasolukarsinoomaa sairastavien potilaiden seerumissa ennen toista ramusirumabiannosta oli 23,5 µg/ml (vaihteluväli 2,9–76,5 µg/ml), ennen neljättä annosta 44,1 µg/ml (vaihteluväli 4,2–137 µg/ml) ja ennen seitsemättä annosta 60,2 µg/ml (vaihteluväli 18,3–123 µg/ml)

Kun ramusirumabin annostus oli 8 mg/kg 2 viikon välein yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa, ramusirumabin geometriset C_{\min} -keskiarvot seerumissa olivat 46,3 µg/ml (vaihteluväli 7,7 – 119 µg/ml) ennen kolmatta annosta ja 65,1 µg/ml (vaihteluväli 14,5 – 205 µg/ml) ennen viidettä annosta, metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaneilla potilailla.

Kun annostus oli 10 mg/kg 3 viikon välein, ramusirumabin geometriset C_{\min} -keskiarvot seerumissa olivat 28,3 µg/ml (vaihteluväli 2,5–108 µg/ml) ennen kolmatta annosta ja 38,4 µg/ml (vaihteluväli 3,1–128 µg/ml) ennen viidettä annosta, kun ramusirumabia annettiin yhdessä dosetakselin kanssa potilaille, joilla oli ei-pienisoluinen keuhkosityöpä.

Kun annostus oli 10 mg/kg ramusirumabia 2 viikon välein, ramusirumabin geometriset C_{\min} -keskiarvot seerumissa olivat 68,5 µg/ml (vaihteluväli 20,3–142 µg/ml) ennen neljättä annosta ja 85,7 µg/ml (vaihteluväli 36,0–197 µg/ml) ennen seitsemättä annosta, kun ramusirumabia annettiin yhdessä erlotinibin kanssa potilaille, joilla oli ei-pienisoluinen keuhkosityöpä.

Imeytyminen

Cyramza annetaan infuusiona laskimoon. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ramusirumabin vakaan tilan jakautumistilavuuden keskiarvo (% variaatiokerroin [CV %]) oli 5,4 l (15 %).

Biotransformaatio

Ramusirumabin metaboliaa ei ole tutkittu. Vasta-aineet häviävät pääosin katabolian vaikutuksesta.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ramusirumabin keskipuhdistuma (CV %) oli 0,015 l/h (30 %) ja puoliintumisajan keskiarvo 14 päivää (20 %).

Riippuvaisuus ajasta ja annoksesta

Ramusirumabin (6–20 mg/kg) farmakokinetiikassa ei ollut selviä annossuhteen poikkeamia.

Kumulointumissuhde oli 1,5, kun ramusirumabia annettiin 2 viikon välein.

Populaatiofarmakokineettisen mallin avulla tehtyjen simulaatioiden perusteella vakaa tila saavutetaan kuudenteen annokseen mennessä.

Läkkäät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ramusirumabialtistus ≥ 65 -vuotiailla potilailla ei eronnut altistuksesta < 65 -vuotiailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta ramusirumabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ramusirumabialtistus oli samaa luokkaa lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma $\geq 60 - < 90$ ml/min), keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 60$ ml/min) tai vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 15-29 ml/min) verrattuna normaaliin munuaistoimintaan (kreatiniinipuhdistuma ≥ 90 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta ramusirumabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ramusirumabialtistus lievässä maksan vajaatoiminnassa (kokonaisbilirubiini $> 1,0-1,5$ x viitealueen yläraja [ULN] ja mikä tahansa ASAT tai kokonaisbilirubiini $\leq 1,0$ ULN ja ASAT $> ULN$) tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (kokonaisbilirubiini $> 1,5 - 3,0$ x ULN ja mikä tahansa ASAT) oli samaa luokkaa kuin normaalissa maksatoiminnassa (kokonaisbilirubiini ja ASAT $\leq ULN$). Ramusirumabia ei ole tutkittu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (kokonaisbilirubiini $> 3,0$ x ULN ja mikä tahansa ASAT).

Pediatriset potilaat

Ramusirumabialtistus oli pediatrisilla ja nuorilla aikuispotilailla (yli 12 kuukautta vanhat lapset, alle 21-vuotiaat), joilla oli vaikeahoitoisia kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien keskushermostokasvaimet, yhden tai usean 8 mg/kg tai 12 mg/kg annoksen jälkeen samankaltainen kuin aikuispotilailla. Ramusirumabialtistus 12 mg/kg annoksen jälkeen oli samankaltainen koko ikäryhmässä yli 12 kuukauden ikäisistä alle 21-vuotiaisiin potilaisiin.

Muut erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella seuraavien muuttujien ei todettu vaikuttavan ramusirumabin jakautumiseen: ikä, sukupuoli, etninen tausta ja albumiiniarvo. Näiden ja muiden tutkittujen tekijöiden vaikutus ramusirumabin jakautumiseen oli < 20 %. Painon katsotaan olevan ramusirumabin farmakokinetiikan merkitsevä kovariaatti, mikä tukee painoon perustuvan annostelun käyttöä.

Altistus-vastesuhde

Teho

Altistus-vasteanalyysit osoittavat, että ramusirumabin teho korreloi ramusirumabialtistuksen kanssa avaintutkimuksissa. Teho (kokonaisuuloaloajan pidentymisenä mitattuna) liittyi ramusirumabin altistuksen suurenemiseen, kun ramusirumabia annettiin 8 mg/kg 2 viikon välein ja 10 mg/kg 3 viikon välein. Etenemisvapaan euloaloajan pidentyminen liittyi myös ramusirumabialtistuksen suurenemiseen edenneessä mahasyövässä, ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä taudin edettyä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen ja metastasoituneessa kolorektaalisyövässä.

Maksasolukarsinooman hoitoa koskeneessa REACH-2-tutkimuksessa ramusirumabin altistuksen ja tehon välillä havaittiin oleellinen yhteys. Kokonaisuuloaloaika piteni lumehoitoon verrattuna vain potilailla, joiden ramusirumabialtistus oli mediaania suurempi, ja altistuksen ja tehon välinen suhde säilyi, kun muut ennustavat tekijät pyrittiin huomioimaan. Etenemisvapaan ajan kohdalla todettiin hoitovaikutus kaikilla altistustasoilla, jotka saavutettiin annettaessa 8 mg/kg ramusirumabia 2 viikon välein. Tällaista yhteyttä ei havaittu ei-pienisoluista keuhkosityöpää arvioineessa RELAY-tutkimuksessa, jossa annettiin 10 mg/kg ramusirumabia ja erlotinibia 2 viikon välein.

Turvallisuus

RAINBOW –tutkimuksessa asteen ≥ 3 hypertension, neutropenian ja leukopenian ilmaantuvuus lisääntyi ramusirumabialtistuksen suurentuessa.

RAISE-tutkimuksessa asteen ≥ 3 neutropenian ilmaantuvuus lisääntyi ramusirumabialtistuksen suurentuessa.

RELAY-tutkimuksessa ei todettu altistus-turvallisuussuhdetta valikoitujen turvallisuus-päätetapahtumien kohdalla. Näitä olivat mm. asteen ≥ 3 hypertensio, ripuli, proteinuria ja aknen kaltainen dermatiitti.

REVEL-tutkimuksessa asteen ≥ 3 kuumeisen neutropenian ja hypertension ilmaantuvuus lisääntyi ramusirumabialtistuksen suurentuessa.

REACH-2- ja REACH-tutkimusten (potilaat, joilla alfafetoproteiinipitoisuus ≥ 400 ng/ml) yhdistettyjen tietojen mukaan asteen ≥ 3 hypertension ilmaantuvuus suureni ramusirumabialtistuksen suurentuessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ramusirumabin karsinogeenisuutta tai geenitoksisuutta ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Toistuvilla annoksilla toteutetuissa toksisuustutkimuksissa makakiapinoilla tunnistetut kohde-elimet olivat munuainen (glomerulonefriitti), luusto (epifyysilevyjen paksuuntuminen ja poikkeava endokondraalinen luutumisen) ja naaraiden sukuelimet (munasarjojen ja kohdun painon pienentyminen). Useissa elimissä havaittiin erittäin lieväästeista tulehdusta ja/tai mononukleaaristen solujen infiltraatiota.

Ramusirumabin lisääntymistoksisuutta ei ole tutkittu, mutta eläinmalleissa angiogeneesiin, VEGF:ään ja VEGF-reseptori 2:een on havaittu liittyvän naaraiden lisääntymistä, alkion ja sikiön kehitystä ja postnataalista kehitystä koskevia kriittisiä seikkoja. Ramusirumabin vaikutusmekanismien perusteella on todennäköistä, että ramusirumabi estää eläimillä angiogeneesiä ja vaikuttaa haitallisesti hedelmällisyyteen (ovulaatioon), istukan kehitykseen, sikiön kehitykseen ja postnataaliseen kehitykseen.

Kerta-annos ramusirumabia ei heikentänyt haavojen paranemista apinoilla koko paksuutta koskevassa viiltomallissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinimonohydrokloridi
Natriumkloridi
Glysiini (E640)
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Cyramzaa ei saa antaa eikä sekoittaa glukoosiliuoksen kanssa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Laimennuksen jälkeen

Kun Cyramza valmistetaan ohjeiden mukaan, infuusioliuos ei sisällä antimikrobisia säilöntäaineita.

Cyramzan on osoitettu säilyvän 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteessä kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C lämpötilassa tai 4 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa mikäli laimennus ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on klorobutyylikumitulppa, alumiinisinetti ja polypropeenikorkki.

50 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on klorobutyylikumitulppa, alumiinisinetti ja polypropeenikorkki.

Pakkaus, jossa yksi 10 ml:n injektiopullo.

Pakkaus, jossa kaksi 10 ml:n injektiopulloa.

Pakkaus, jossa yksi 50 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä ravista injektiopulloa.

Valmista infuusioliuos aseptista tekniikkaa käyttäen, jotta valmistettu liuos pysyy steriilinä.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Tarkasta injektiopullon sisältö hiukkasten ja värimuutosten varalta (infuusiokonsentraatin pitäisi olla kirkasta tai hiukan opalisoivaa, väritöntä tai hiukan kellertävää, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia) ennen laimentamista. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, hävitä injektiopullo.

Laske infuusioliuoksen valmistamista varten tarvittava ramusirumabin annos ja määrä. Injektiopullo sisältää joko 100 mg tai 500 mg 10 mg/ml ramusirumabiliuosta. Laimennukseen saa käyttää vain 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Jos käytössä on esitäytetty laskimoinfuusiopakkaus

Poista ramusirumabin lasketun määrän perusteella vastaava määrä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä esitäytetystä 250 ml laskimoinfuusiopakkauksesta. Siirrä laskettu määrä ramusirumabia aseptisesti laskimoinfuusiopakkaukseen. Pakkauksen sisältämän kokonaismäärän pitäisi olla lopuksi 250 ml. Kääntelee pakkausta varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Infuusioliuos

ei saa jäätyä. Infuusioliuosta ei saa ravistaa. Valmistetta ei saa laimentaa muilla liuoksilla eikä antaa samassa infuusiossa muiden elektrolyyttien tai lääkevalmisteiden kanssa.

Jos käytössä on tyhjä laskimoinfuusiopakkaus

Siirrä laskettu määrä ramusirumabia aseptisesti tyhjään laskimoinfuusiopakkaukseen. Lisää riittävä määrä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä pakkaukseen, jotta kokonaistilavuudeksi tulee 250 ml. Kääntelee pakkausta varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Infuusioliuos ei saa jäätyä. Infuusioliuosta ei saa ravistaa. Valmistetta ei saa laimentaa muilla liuoksilla eikä antaa samassa infuusiossa muiden elektrolyyttien tai lääkevalmisteiden kanssa.

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen niiden antamista potilaalle. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, infuusioliuos on hävitettävä.

Hävitä injektiopulloon käyttämättä jäänyt ramusirumabi, sillä valmiste ei sisällä antimikrobisia säilöntäaineita.

Anna lääke infuusiopumpulla. Infuusio on annettava erillisen infuusioletkun kautta. Letkussa on oltava 0,22 mikronin proteiinisudatin ja letku on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä infuusion lopussa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/957/001-003

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. joulukuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. syyskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive,
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
Yhdysvallat

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO – 10 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyramza 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ramusirumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg ramusirumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridi, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. **Katso lisätietoja pakkausselosteesta.**

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

100 mg/10 ml
1 injektiopullo
2 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/957/001 - 1 injektio pullo 10 ml.

EU/1/14/957/002 - 2 injektio pulloa 10 ml.

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI – 10 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Cyramza 10 mg/ml steriili konsentraatti
ramusirumabi
Laimennettuna laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/10 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO – 50 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyramza 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ramusirumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg ramusirumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridi, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

500 mg/50 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/957/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI – 50 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Cyramza 10 mg/ml steriili konsentraatti
ramusirumabi
Laimennettuna laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 mg/50 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cyramza 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten ramusirumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cyramza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Cyramzaa
3. Miten Cyramzaa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cyramzan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cyramza on ja mihin sitä käytetään

Cyramza on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena, ramusirumabia, joka kuuluu monoklonaalisten vasta-aineiden lääkeryhmään. Ramusirumabi on erikoistunut valkuaisaine, joka voi tunnistaa ja sitoutua toiseen verisuonen valkuaisaineeseen, nimeltään ”VEGF- reseptori 2”. Tätä reseptoria tarvitaan uusien verisuonten muodostumisessa. Syöpä tarvitsee levitäkseen/kasvaakseen uusien verisuonten muodostumista. Sitoutuessaan ”VEGF- reseptori 2”:een ja estäessään sen toiminnan, lääke katkaisee verenkierron syöpäsoluille.

Cyramzaa annetaan yhdessä paklitakselin, toisen syöpälääkkeen kanssa pitkälle edenneen mahasyövän (myös ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän) hoitona aikuisille, joilla tauti on edennyt aiemman syöpähoidon jälkeen.

Cyramzaa käytetään pitkälle edenneen mahasyövän (tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän) hoitoon aikuisille, joilla tauti on edennyt aiemman syöpähoidon jälkeen ja joille Cyramzan ja paklitakselin yhdistelmä ei sovi.

Cyramzaa käytetään pitkälle edenneiden paksu- tai peräsuolen (osia paksusuolesta) syöpien hoitoon aikuisilla potilailla. Se annetaan yhdessä muun lääkehoidon, niin kutsutun ”FOLFIRI-solunsalpaajahoidon”, kanssa. Näihin kuuluvat ”5-fluorourasiili”, ”foliinihappo” ja ”irinotekaani”.

Cyramzaa annetaan yhdessä erlotinibin eli toisen syöpälääkkeen kanssa pitkälle edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensimmäisenä hoitona aikuisille, joiden syöpäsoluissa on tiettyjä epidermaalisen kasvutekijäreseptorin geenin muutoksia (mutaatioita).

Cyramzaa annetaan yhdessä dosetakselin, toisen syöpälääkkeen kanssa pitkälle edenneen keuhkosityövän hoitona aikuisille, joilla tauti on edennyt aiemman syöpähoidon jälkeen.

Cyramzaa käytetään maksasyövän hoitoon aikuisilla, joiden syöpä on pitkälle edennyt tai joiden syöpää ei voida poistaa leikkaushoidolla, kun potilas on saanut aiemmin toista syöpäläkettä (sorafenibia) ja tietyn valkuaisaineen (alfafetoproteiinin) pitoisuus veressä on suurentunut.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Cyramzaa

Sinulle ei saa antaa Cyramzaa

- jos olet allerginen ramusirumabilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos röntgenkuvissa on merkkejä, että keuhkosityövissä on onteloita tai aukkoja tai keuhkosityöpä on lähellä pääverisuonia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa **ennen** kuin saat Cyramzaa:

- jos sinulla on jokin sairaus, joka suurentaa verenvuodon riskiä. Kerro lääkärille myös, jos käytät jotain lääkettä, joka saattaa suurentaa verenvuodon riskiä tai joka vaikuttaa veren hyytymiseen. Tällaisissa tapauksissa lääkäri seuraa verenvuotoriskiäsi säännöllisin verikokein.
- jos sinulla on maksasyöpä ja sinulla on aiemmin ollut ruokatorven laskimolaajentumien verenvuotoa tai korkea porttilaskimoverenpaine. Porttilaskimo kuljettaa verta suolistosta ja pernasta maksaan.
- jos sinulla on keuhkosityöpä ja sinulla on ollut äskettäin vuotoa keuhkoista (yskit kirkkaanpunaista verta) tai otat säännöllisesti tulehduskipulääkkeitä tai verenhiyytymiseen vaikuttavia lääkkeitä.
- jos verenpaineesi on kohonnut. Cyramza voi nostaa verenpainetta. Jos verenpaineesi on entuudestaan koholla, lääkäri varmistaa, että verenpaine saadaan hallintaan ennen Cyramza-hoidon aloittamista. Lääkäri seuraa verenpainettasi ja muuttaa verenpainelääkityksen annosta tarvittaessa Cyramza-hoidon aikana. Cyramza-hoito on ehkä keskeytettävä väliaikaisesti, kunnes kohonnut verenpaine saadaan lääkityksellä hallintaan, tai lopetettava pysyvästi, jos verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan.
- jos sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä.
- jos sinulle tehdään suunniteltu leikkaus, jos sinulle on tehty leikkaus äskettäin tai jos haava paranee huonosti leikkauksen jälkeen. Cyramza saattaa suurentaa haavojen paranemisoireiden riskiä. Cyramzan anto on lopetettava viimeistään 4 viikkoa ennen suunniteltua leikkausta. Lääkäri päättää, milloin hoito aloitetaan uudelleen. Jos sinulla on hoidon aikana huonosti paraneva haava, Cyramzan anto keskeytetään, kunnes haava on täysin parantunut.
- jos sinulla on vaikea maksan toimintahäiriö (kirroosi) ja siihen liittyviä oireita, kuten nesteiden kertymistä vatsaonteloon. Lääkäri keskustele kanssasi siitä, arvioidaanko hoidon mahdollisten hyötyjen olevan mahdollisia riskejä suuremmat. Jos sinulla on maksasyöpä, lääkäri seuraa vointiasi kroonisiin maksavaivoihin liittyvän sekavuuden ja/tai ajan ja paikan tajun heikkenemisen varalta ja lopettaa Cyramza-hoitosi, jos näitä oireita ja löydöksiä kehittyy.
- jos sinulla on vaikeita munuaisvaivoja. Cyramzan käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on rajallisesti tietoja.

Ota **heti** yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos jokin seuraavista koskee sinua (tai jos olet epävarma) **Cyramza-hoidon aikana tai milloin tahansa sen jälkeen:**

- **Valtimoveritulppa:**

Cyramza voi aiheuttaa veritulppia valtimoissa. Valtimoveritulpilla voi olla vakavia seurauksia, kuten sydänkohtaus tai aivohalvaus. Sydänkohtauksen oireita voivat olla mm. rintakipu tai puristava tunne rinnassa. Aivohalvauksen oireita voivat olla mm. käsivarren, jalan ja kasvojen äkillinen tunnottomuus tai heikkous, sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet, äkillinen

kävelyvaikeus tai tasapaino- tai koordinaatiohäiriö tai äkillinen huimaus. Cyramza-hoito lopetetaan pysyvästi, jos valtimoon kehittyä veritulppa.

- **Puhkeama mahan tai suolen seinämässä:** Cyramza saattaa suurentaa mahan tai suolen seinämän puhkeaman kehittymisen riskiä. Oireita ovat mm. vaikea vatsakipu, oksentelu, kuume tai vilunväristykset. Cyramza-hoito lopetetaan pysyvästi, jos mahan tai suolen seinämään muodostuu puhkeama.
- **Vaikea verenvuoto:** Cyramza saattaa suurentaa vaikean verenvuodon riskiä. Oireita voivat olla mm. voimakas väsymys, heikotus, huimaus tai ulosteen värimuutokset. Cyramza-hoito lopetetaan pysyvästi, jos sinulla esiintyy vaikeaa verenvuotoa.
- **Infuusioreaktio:** Infuusioreaktioita saattaa esiintyä hoidon aikana, sillä Cyramza annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon (ks. kohta 3). Lääkäri tai sairaanhoitaja valvoo hättävien vaikutusten ilmaantumisesta infuusion aikana. Oireita voivat olla mm. lihasjännityksen lisääntyminen, selkäkipu, rintakipu ja/tai rinnan kireys, vilunväristykset, kuumat aallot, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen ja käsien tai jalkaterien kihelmöinti tai tunnottomuus. Vaikeissa tapauksissa oireita voivat olla mm. hengitysteiden supistumisesta johtuvat hengitysvaikeudet, sydämen sykkeen nopeutuminen ja pyörtyys. Cyramza-hoito lopetetaan pysyvästi, jos sinulle kehittyä vaikeaa infuusioreaktio.
- **Harvinainen, mutta vakava aivojen tila** nimeltään ‘posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-oireyhtymä’ tai ‘PRES’: Cyramza saattaa lisätä tämän aivojen tilan kehittymisen riskiä. Oireisiin saattaa kuulua kouristuskohtaukset, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, näön menetys tai tajunnantason lasku, johon saattaa liittyä kohonnut verenpaine. Cyramza-hoito lopetetaan, jos sinulle kehittyä tämä vakava aivojen tila.
- **Sydämen vajaatoiminta:** Cyramza, kun sitä annetaan yhdessä kemoterapian tai erlotinibin kanssa, voi lisätä sydämen vajaatoiminnan riskiä. Oireita voivat olla heikkous ja väsymys, turvotus ja nesteen kertyminen keuhkoihin, mikä voi aiheuttaa hengenahdistusta. Oireesi arvioidaan ja Cyramza-hoitosi keskeyttämistä voidaan harkita.
- **Poikkeavat ontelot tai käytävät elimistössä (fistelit):** Cyramza saattaa suurentaa sisäelinten ja ihon tai muiden kudosten välisten poikkeavien onteloiden tai käytävien riskiä. Cyramza-hoito lopetetaan pysyvästi, jos sinulle kehittyä fisteli.
- **Poikkeava virtsatesti** (‘proteinuria’): Cyramza saattaa lisätä proteinurian, poikkeavan virtsan valkuaistason, kehittymisen tai pahenemisen riskiä. Cyramza-hoito saatetaan joutua keskeyttämään väliaikaisesti, kunnes virtsan valkuaistaso on laskenut ja aloitetaan sitten uudestaan pienemmällä annoksella. Hoito saatetaan joutua lopettamaan pysyvästi, jos virtsan valkuaistaso ei laske riittävästi.
- **Suutulehdus** (‘stomatiitti’): Cyramza saattaa lisätä suutulehduksen kehittymisen riskiä kun sitä annetaan yhdessä kemoterapian kanssa. Oireita voivat olla polttava tunne suussa, haavaumat, rakkulat tai turvotus. Lääkäri saattaa määrätä hoitoa oireiden helpottamiseksi.
- **Kuume tai infektio:** Hoidon aikana sinulle saattaa nousta kuumetta 38 °C tai enemmän (koska valkosoluarvosi voivat olla normaalia pienemmät, mikä on hyvin yleistä). Oireita voivat olla hikoilu tai muut infektion merkit, kuten päänsärky, kipu raajoissa tai vähentynyt ruokahalu. Infektio (sepsis) saattaa olla vakava, jopa kuolemaan johtava.
- **Ikäkkäät potilaat ja keuhkosityöpä:** Lääkäri arvioi huolellisesti sinulle tarkoituksenmukaisen hoidon.

Lapset ja nuoret

Cyramzaa ei saa antaa alle 18-vuotiaille potilaille, sillä lääkkeen vaikutuksesta tässä ikäryhmässä ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Cyramza

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro asiasta lääkärille ennen hoidon aloittamista. Sinun on vältettävä raskaaksi tulemistä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen Cyramza-annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sinulle sopivimmasta ehkäisymenetelmästä.

Cyramza estää uusien verisuonten kehittymistä, joten se saattaa pienentää raskaaksi tulon tai raskauden jatkumisen todennäköisyyttä. Se voi myös vahingoittaa sikiötä. Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana. Jos tulet raskaaksi Cyramza-hoidon aikana, lääkäri keskustelee kanssasi siitä, onko hoidosta sinulle koitua hyöty suurempi kuin mahdolliset riskit sinulle tai sikiölle.

Ei tiedetä erittykö lääke rintamaitoon ja voiko se vaikuttaa imetettävään vauvaan. Siksi sinun ei tule imettää Cyramza-hoidon aikana, eikä vähintään 3 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Cyramzalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos sinulla on oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyyn, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin vaikutus on hävinnyt.

Cyramza sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 10 ml injektiopullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 85 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 50 ml injektiopullo. Tämä vastaa noin 4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Cyramzaa annetaan

Syöpälääkkeen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.

Annostus ja antotiheys

Lääkäri tai sairaalan apteekkikihenkilökunta laskee sairautesi hoitoon tarvittavan, oikean Cyramza-annoksen, joka riippuu painostasi.

Suositteltu Cyramza-annos mahasyövän, pitkälle edenneen paksu- tai peräsuolen syövän ja maksasyövän hoitoon on 8 mg painokiloa kohti 2 viikon välein.

Suositteltu Cyramza-annos keuhkosityövän hoitoon on 10 mg painokiloa kohti 2 viikon välein, jos Cyramzaa annetaan yhdessä erlotinibin kanssa, tai 3 viikon välein, jos Cyramzaa annetaan yhdessä dosetakselin kanssa.

Infuusioiden määrä riippuu hoitovasteestasi. Lääkäri keskusteleesi asiasta kanssasi.

Esilääkitys

Ennen Cyramzan antoa sinulle saatetaan antaa toista lääkettä, joka pienentää infuusioreaktion riskiä. Jos sinulle kehittyy infuusioreaktio Cyramza-hoidon aikana, saat esilääkitystä kaikkien tulevien infuusioiden yhteydessä.

Annoksen muuttaminen

Lääkäri tai sairaanhoitaja valvoo hättävaiikutusten ilmaantumista jokaisen infuusion aikana.

Jos sinulle kehittyy infuusioreaktio hoidon aikana, kyseisen jäljellä olevan infuusion ja kaikkien tulevien infuusioiden kestoja pidennetään.

Virtsan valkuaisaine- eli proteiinipitoisuus tutkitaan säännöllisesti hoidon aikana. Mitatusta proteiinipitoisuudesta riippuen Cyramza-hoito saatetaan keskeyttää väliaikaisesti. Kun virtsan proteiinipitoisuus on pienentynyt tietylle tasolle, hoito voidaan aloittaa uudestaan pienemmällä annoksella.

Antoreitti ja antotapa

Cyramza on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti). Sairaalan apteekkihenkilökunta, sairaanhoitaja tai lääkäri laimentaa injektiopullon sisällön 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä ennen käyttöä. Lääke annetaan noin 60 minuuttia kestäväenä infuusiona (tiputuksena) laskimoon.

Cyramza-hoito keskeytetään väliaikaisesti jos:

- verenpaineesi kohoaa, kunnes se saadaan hallintaan verenpainelääkityksellä
- sinulla on haavojen paranemisiongelmia, kunnes haava on parantunut
- menet suunniteltuun leikkaukseen (neljä viikkoa ennen leikkausta).

Cyramza-hoito lopetetaan pysyvästi:

- jos sinulle kehittyy valtimoveritulppa
- jos mahan tai suolen seinämään muodostuu puhkeama
- jos sinulla esiintyy vaikeaa verenvuotoa
- jos sinulle kehittyy vaikea infuusioreaktio
- jos verenpaineesi kohoaa eikä sitä saada hallintaan verenpainelääkityksellä
- jos virtsasi proteiinipitoisuus on suurentunut tai jos sinulle kehittyy vaikea munuaistauti (nefroottinen oireyhtymä)
- jos sinulle kehittyy fisteleitä eli poikkeavia onteloita tai käytäviä sisäelinten, ihon tai muiden kudosten välille
- jos sinulle kehittyy kroonisiin maksavaivoihin liittyvää sekavuutta ja/tai ajan ja paikan tajun heikkenemistä
- jos munuaistoimintasi heikkenee (maksan vajaatoiminnan yhteydessä).

Cyramzan anto yhdessä paklitakselin tai dosetakselin kanssa

Myös paklitakseli ja dosetakseli annetaan noin 60 minuuttia kestäväenä tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Jos sinulle annetaan paklitakselia tai dosetakselia yhdessä Cyramzan kanssa samana päivänä, Cyramza annetaan ensin.

Tarvittava paklitakseliannos tai dosetakseliannos riippuu kehosi pinta-alasta. Lääkäri tai sairaalan apteekkihenkilökunta laskee kehosi pinta-alan mittaamalla pituutesi ja painosi ja määrittää sinulle oikean annoksen.

Suosittelut annos on 80 mg paklitakselia kehon pinta-alan neliometriä (m²) kohti kerran viikossa 3 viikon ajan. Tämän jälkeen hoitoa ei anneta viikkoon.

Suosittelut annos on 75 mg dosetakselia kehon pinta-alan neliometriä (m²) kohti 3 viikon välein. Jos olet Itä-Aasialaista alkuperää oleva potilas, saatat saada pienemmän dosetakselin aloitusannoksen 60 mg kehon pinta-alan neliometriä (m²) kohti 3 viikon välein.

Ennen paklitakseli-infuusioiden antoa verikokeilla varmistetaan, että verenkuvasi on riittävän hyvä ja että maksasi toimii hyvin.

Lisätietoa saa paklitakselin ja dosetakselin pakkausselosteista.

Cyramzan anto yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa

FOLFIRI-kemoterapia annetaan laskimoinfuusiona Cyramza-infuusion päättymisen jälkeen. Lue muiden hoitosi osana olevien lääkkeiden pakkausselosteet varmistaaksesi, että lääkkeet sopivat sinulle. Jos olet epävarma, kysy lääkäriltäsi, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos sinulla on mikä tahansa syy, miksi et voi käyttää näitä lääkkeitä.

Cyramzan anto yhdessä erlotinibin kanssa

Tutustu erlotinibin pakkausselosteessa oleviin tietoihin erlotinibista ja siitä, sopiiko erlotinibi sinulle. Jos olet epävarma, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, estääkö jokin syy erlotinibin käytön kohdallasi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota **heti** yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, joita on havaittu Cyramza-hoidon aikana (ks. myös **Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Cyramzaa**):

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- **mahan tai suolen seinämän puhkeama:** reikä, joka kehittyy mahan tai suolen seinämään. Oireita ovat mm. vaikea vatsakipu, oksentelu, kuume tai vilunväristykset.
- **mahan tai suolen vaikea verenvuoto:** oireita voivat olla mm. voimakas väsymys, heikotus, huimaus tai ulosteen värimuutokset.
- **valtimoveritulppa:** valtimoveritulpat voivat aiheuttaa sydänkohtauksen tai aivohalvauksen. Sydänkohtauksen oireita voivat olla mm. rintakipu tai puristava tunne rinnassa. Aivohalvauksen oireita voivat olla mm. käsivarren, jalan ja kasvojen äkillinen tunnottomuus tai heikkous, sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet, äkillinen kävelyvaikeus tai tasapaino- tai koordinaatiohäiriö tai äkillinen huimaus.

Harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 1000:sta):

- **aivojen tila** nimeltään posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-oireyhtymä: Oireisiin saattaa kuulua kouristuskohtaukset, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, näön menetys tai tajunnantason lasku, johon saattaa liittyä kohonnut verenpaine.

Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- väsymys tai heikotus
- veren valkosoluarvojen pieneneminen (saattaa suurentaa infektioiden riskiä)
- infektiot
- ripuli
- hiustenlähtö
- nenäverenvuoto
- suutulehdus
- verenpaineen kohoaminen
- veren punasoluarvojen pieneneminen, joka saattaa aiheuttaa ihon kalpeutta
- nesteiden kertymisestä johtuva käsien, jalkaterien ja jalkojen turvotus
- verihitulearvojen pieneneminen (verihituleat ovat veren hyytymiseen osallistuvia verisoluja)
- vatsakipu
- valkuaisvirtsaus (poikkeava virtsakoetulos)
- päänsärky

- limakalvojen tulehdus esimerkiksi ruoansulatuskanavassa ja hengitysteissä.

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- kuume, johon liittyy matalat valkosoluarvot
- veren valkuaisaineen, albumiinin, pitoisuuden pieneneminen
- infuusioreaktiot
- ihottuma
- käsien ja/tai jalkojen punoitus, turvotus, tunnottomuus/kihelmöinti tai kipu ja/tai ihon kuoriutumisen (niin kutsuttu käsi-jalkaoireyhtymä)
- käheys
- keuhkoverenvuoto
- veren natriumpitoisuuden pieneneminen, joka voi aiheuttaa väsymystä ja sekavuutta tai lihasten nykimistä
- verenvuoto ikenistä
- sekavuus ja/tai ajan ja paikan tajun heikkeneminen potilaille, joilla on kroonisia maksavaivoja
- suolitukos; oireita voivat olla mm. ummetus ja vatsakipu
- kilpirauhasen vajaatoiminta, jonka oireita voivat olla väsymys tai painonnousu (hypotyreoosi)
- verisuonien epänormaali kasvu
- vakava tulehdus (verenmyrkytys)
- veren kaliumpitoisuuden pieneneminen, joka voi aiheuttaa lihasheikkoutta, nykimistä tai sydämen rytmihäiriöitä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- sydänsairaus, jossa sydänlihas ei pumpkaa verta niin hyvin kuin sen pitäisi, mikä aiheuttaa hengenahdistusta sekä säärien ja jalkojen turvotusta.

Harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 1000:sta):

- epänormaali veren hyytyminen pienissä verisuonissa.

Esiintymistiheys: ”tuntematon”

- Verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot).

Cyramza saattaa aiheuttaa muutoksia laboratoriotuloksissa. Edellä mainituista haittavaikutuksista tällaisia ovat veren valkosoluarvojen pieneneminen, verihiutalearvojen pieneneminen, veren albumiini-, kalium- tai natriumpitoisuuden pieneneminen ja valkuaisvirtsaus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cyramzan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Infuusioliuos ei saa jäätyä. Infuusioliuosta ei saa ravistaa. Liuosta ei saa antaa, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cyramza sisältää

- Vaikuttava aine on ramusirumabi. Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg ramusirumabia.
- Yksi 10 ml injektiopullo sisältää 100 mg ramusirumabia.
- Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 500 mg ramusirumabia.
- Muut aineet ovat histidiini, histidiinimonohydrokloridi, natriumkloridi, glysiini (E640), polysorbaatti 80 (E433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”Cyramza sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkasta tai hiukan opalisoivaa, väritöntä tai hiukan kellertävää liuosta lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa.

Saatavilla olevat Cyramza-pakkauskoost:

- Yksi 10 ml injektiopullo
- Kaksi 10 ml injektiopulloa
- Yksi 50 ml injektiopullo

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistajat

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ 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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Älä ravista injektiopulloa.

Valmista infuusioliuos aseptista tekniikkaa käyttäen, jotta valmistettu liuos pysyy steriilinä.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Tarkasta injektiopullon sisältö hiukkasten ja värimuutosten varalta (infuusiokonsentraatin pitäisi olla kirkasta tai hiukan opalisoivaa, väritöntä tai hiukan kellertävää, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia) ennen laimentamista. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, hävitä injektiopullo.

Laske infuusioliuoksen valmistamista varten tarvittava ramusirumabin annos ja määrä. Injektiopullo sisältää joko 100 mg tai 500 mg 10 mg/ml ramusirumabiliuosta. Laimennukseen saa käyttää vain 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Jos käytössä on esitäytetty laskimoinfuusiopakkaus

Poista ramusirumabin lasketun määrän perusteella vastaava määrä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä esitäytetystä 250 ml laskimoinfuusiopakkauksesta. Siirrä laskettu määrä ramusirumabia aseptisesti laskimoinfuusiopakkaukseen. Pakkauksen sisältämän kokonaismäärän pitäisi olla lopuksi 250 ml. Kääntelee pakkausta varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ. Infuusioliuosta EI SAA RAVISTAA. Valmistetta EI SAA laimentaa muilla liuksilla eikä antaa samassa infuusiossa muiden elektrolyyttien tai lääkevalmisteiden kanssa.

Jos käytössä on tyhjä laskimoinfuusiopakkaus

Siirrä laskettu määrä ramusirumabia aseptisesti tyhjään laskimoinfuusiopakkaukseen. Lisää riittävä määrä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä pakkaukseen, jotta kokonaistilavuudeksi tulee 250 ml. Kääntelee pakkausta varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ. Infuusioliuosta EI SAA RAVISTAA. Valmistetta EI SAA laimentaa muilla liuksilla eikä antaa samassa infuusiossa muiden elektrolyyttien tai lääkevalmisteiden kanssa.

Laimennuksen ja valmistuksen jälkeen, lääke tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, yleensä ei pidempään kuin 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen niiden antamista potilaalle. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, infuusioliuos on hävitettävä.

Hävitä injektiopulloon käyttämättä jäänyt ramusirumabi, sillä valmiste ei sisällä antimikrobiaalisia säilöntäaineita.

Anna lääke infuusiopumpulla. Infuusio on annettava erillisen infuusioletkun kautta. Letkussa on oltava 0,22 mikronin proteiinisuo-datin, ja letku on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä infuusion lopussa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.