

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cyramza 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 10 mg ramucirumaba (*ramucirumabum*).

Katrā 10 ml flakonā ir 100 mg ramucirumaba.

Katrā 50 ml flakonā ir 500 mg ramucirumaba.

Ramucirumabs ir cilvēka IgG1 monoklonālās antivielas, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību iegūtas peļu (NS0) šūnās.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrā 10 ml flakonā ir aptuveni 17 mg nātrija.

Katrā 50 ml flakonā ir aptuveni 85 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Koncentrāts ir dzidrs vai nedaudz opalescējošs un bezkrāsains līdz nedaudz iedzeltens šķīdums ar pH 6,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kuņģa vēzis

Cyramza lietošana kombinācijā ar paklitakselu indicēta pieaugušiem pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi vai gastroezofageālās pārejas adenokarcinomu, kuriem slimība progresējusi pēc iepriekš veiktas platīnu un fluorpirimidīnu saturošas ķīmijterapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Cyramza lietošana monoterapijā indicēta pieaugušiem pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi vai gastroezofageālās pārejas adenokarcinomu, kuriem slimība progresējusi pēc iepriekš veiktas platīnu vai fluorpirimidīnu saturošas ķīmijterapijas, kuriem terapija ar paklitakselu nav piemērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kolorektāls vēzis

Cyramza lietošana kombinācijā ar FOLFIRI (irinotekānu, folīnskābi un 5-fluoruracilu) indicēta pieaugušiem pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi (mCRC), kuru slimība ir progresējusi iepriekšējās bevacizumaba, oksaliplatīna un fluorpirimidīna terapijas laikā vai pēc tās beigām.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Cyramza lietošana kombinācijā ar erlotinību ir indicēta pirmās izvēles terapijā pieaugušiem pacientiem, kuriem ir metastātisks nesīkšūnu plaušu vēzis ar aktivizējošām epidermālā augšanas faktora receptora (*EGFR - epidermal growth factor receptor*) mutācijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Cyramza lietošana kombinācijā ar docetakselu indicēta pieaugušiem pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi, kuru slimība progresējusi pēc platīna grupas līdzekli saturošas ķīmijterapijas.

Hepatocelulāra karcinoma

Cyramza lietošana monoterapijā indicēta pieaugušiem pacientiem ar progresējošu vai neoperējamu hepatocelulāru karcinomu, kuriem alfa fetoproteīna (AFP) līmenis serumā ir ≥ 400 ng/ml un kuri iepriekš ir ārstēti ar sorafenibu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ramucirumaba terapiju drīkst sākt un uzraudzīt tikai ārsts ar pieredzi onkoloģijā.

Devas

Kuņģa vēzis un gastroezofageālās pārejas (GEP) adenokarcinoma

Cyramza kombinācijā ar paklitakselu

Ieteicamā ramucirumaba deva ir pa 8 mg/kg 28 dienu cikla 1. un 15. dienā, pirms paklitaksela infūzijas. Ieteicamā paklitaksela deva ir 80 mg/m², ko ar aptuveni 60 minūšu ilgu infūziju ievada 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā. Pirms katras paklitaksela infūzijas pacientam nosaka pilnu asins ainu un veic asins bioķīmiskās analīzes aknu funkciju izvērtēšanai. 1. tabulā norādīti kritēriji, kādiem pacientam jāatbilst pirms katras paklitaksela infūzijas.

1. tabula. Kritēriji, kādiem pacientam jāatbilst pirms katras paklitaksela ievadīšanas reizes

	Kritēriji
Neitrofilie leukocīti	1. diena: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 8. un 15. diena: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombocīti	1. diena: $\geq 100 \times 10^9/l$ 8. un 15. diena: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubīns	$\leq 1,5$ x normas augšējās robežas (NAR)
Aspartāta aminotransferāze (AsAT) /Alanīna aminotransferāze (AlAT)	Nav metastāžu aknās: AlAT/AsAT ≤ 3 x NAR Metastāzes aknās: AlAT/AsAT ≤ 5 x NAR

Cyramza monoterapija

Ieteicamā ramucirumaba deva monoterapijā ir pa 8 mg/kg ik pēc 2 nedēļām.

Kolorektālais vēzis

Ieteicamā ramucirumaba deva ir 8 mg/kg ik pēc 2 nedēļām, ievadot ar intravenozu infūziju pirms FOLFIRI ievadīšanas. Pirms ķīmijterapijas pacientiem jānosaka pilna asinsaina. Kritēriji, kādiem pacientam jāatbilst pirms FOLFIRI ievadīšanas, norādīti 2. tabulā.

2. tabula. Kritēriji, kādiem pacientam jāatbilst pirms FOLFIRI ievadišanas

	Kritēriji
Neitrofilie leukocīti	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocīti	$\geq 100 \times 10^9/l$
Ķīmijterapijas izraisīta gastrointestināla toksicitāte	≤ 1 . pakāpe (Nacionālā Vēža institūta vienotie blakusparādību terminoloģijas kritēriji [NCI CTCAE])

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

Cyramza kombinācijā ar erlotinibu NSŠPV ar aktivizējošām EGFR mutācijām ārstēšanai Ieteicamā ramucirumaba deva kombinācijā ar erlotinibu ir 10 mg/kg ik pēc divām nedēļām.

Pirms terapijas ar ramucirumabu un erlotinibu uzsākšanas ir jānosaka EGFR mutāciju statuss audzējā, izmantojot validētu pārbaudes metodi. Informāciju par erlotiniba dozēšanu un lietošanas veidu skatīt erlotiniba zāļu aprakstā.

Cyramza kombinācijā ar docetakselu NSŠPV ārstēšanai pēc ķīmijterapijas ar platīnu saturošu līdzekli Ieteicamā ramucirumaba deva ir 10 mg/kg 21 dienas cikla 1. dienā pirms docetaksela infūzijas. Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg/m^2 , ko aptuveni ar 60 minūšu infūziju ievada 21 dienas cikla 1. dienā. Austrumaziātu izcelsmes pacientiem jāapsver docetaksela devas samazināšana līdz 60 mg/m^2 , ko ievada 21 dienas cikla 1. dienā. Konkrētus ieteikumus par devām skatīt docetaksela zāļu aprakstā.

Hepatoceļulāra karcinoma (HCK)

Ramucirumaba kā vienīgā lietotā līdzekļa ieteicamā deva ir 8 mg/kg ik pēc 2 nedēļām.

Alfa fetoproteīna (AFP) pārbaude HCK gadījumā

Pacienti, kuriem ir HCK, jāatlasa, pamatojoties uz AFP koncentrāciju serumā $\geq 400 \text{ ng/ml}$, kas noteikta ar validētu AFP testu pirms ārstēšanas ar ramucirumabu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapijas ilgums

Terapiju ieteicams turpināt, līdz slimība progresē vai līdz rodas nepieņemamas toksiskas reakcijas.

Premedikācija

Pirms ramucirumaba infūzijas ieteicama premedikācija ar histamīna H1 antagonistu (piemēram, difenhidramīnu). Ja pacientam rodas 1. vai 2. pakāpes ar infūziju saistīta reakcija, premedikācija jāveic visu nākamo infūziju gadījumā. Ja pacientam rodas otrā 1. vai 2. pakāpes ar infūziju saistīta reakcija (ISR), jāievada deksametazons (vai līdzvērtīgs līdzeklis); tad nākamo infūziju gadījumā premedikāciju veic ar šādiem līdzekļiem vai tiem līdzvērtīgiem medikamentiem: intravenozu histamīna H1 antagonistu (piemēram, difenhidramīna hidrohlorīdu), paracetamolu un deksametazonu.

Atbilstošu informāciju par nepieciešamo premedikāciju un papildu informāciju pēc vajadzības skatīt paklitaksela, FOLFIRI shēmas un docetaksela zāļu aprakstos.

Ramucirumaba devas pielāgošana

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ja pacientam radusies 1. vai 2. pakāpes ISR, ramucirumaba infūzijas ātrums jāsamazina par 50 % visā infūzijas un visu nākamo infūziju laikā. Ja pacientam radusies 3. vai 4. pakāpes ISR, ramucirumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un tā lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hipertensija

Pacientu asinsspiediens pirms katras ramucirumaba ievadīšanas reizes jāpārbauda, un, ja klīniski indicēts, tas jākorģē. Smagas hipertensijas gadījumā ramucirumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz asinsspiediens tiek kontrolēts ar farmakoterapiju. Ja pacientam ir medicīniski nozīmīga hipertensija, kuru nav iespējams droši kontrolēt ar antihipertensīvo līdzekļu palīdzību, ramucirumaba lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Proteinūrija

Ramucirumaba lietošanas laikā ir jākontrolē, vai pacientiem nerodas vai nepastiprinās proteinūrija. Ja izmeklējumā ar teststrēmeli proteīnu daudzums urīnā ir $\geq 2+$, jāveic 24 stundu urīna analīze. Ramucirumaba terapija uz laiku jāpārtrauc, ja proteīnu līmenis urīnā ir ≥ 2 g/24 stundās. Tiklīdz proteīnu līmenis urīnā samazinās līdz < 2 g/24 stundās, terapiju var atsākt ar mazāku devu (skatīt 3. tabulu). Ja proteīnu līmenis urīnā atkārtoti sasniedz ≥ 2 g/24 stundās, ieteicama otrā devas samazināšana (skatīt 3. tabulu).

Ramucirumaba terapija jāpārtrauc pavisam, ja proteīnu līmenis urīnā ir > 3 g/24 stundās vai pacientam ir radies nefrotiskais sindroms.

3. tabula. Ramucirumaba devas samazināšana proteinūrijas gadījumā

Ramucirumaba sākumdeva:	Pirmais devas samazinājums līdz:	Otrais devas samazinājums līdz:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Plānota ķirurģiska procedūra vai brūču dzīšanas traucējumi

Ramucirumaba ievadīšana uz laiku jāpārtrauc vismaz 4 nedēļas pirms plānotas ķirurģiskas procedūras. Ja pacientam ir brūču dzīšanas sarežģījumi, ramucirumaba ievadīšana uz laiku jāpārtrauc, līdz brūce pilnīgi sadzijusi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnīga terapijas pārtraukšana

Ramucirumaba terapija jāpārtrauc pavisam šādos gadījumos:

Smagi arteriāli trombemboliski sarežģījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gastrointestināla perforācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Smaga asiņošana: NCI CTCAE 3. vai 4. pakāpes asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Spontāna fistulas veidošanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu encefalopātija vai hepatorenālais sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paklitaksela devas pielāgošana

Paklitaksela deva jāsamazina, pamatojoties uz pacientam radušos toksisko reakciju smaguma pakāpi. NCI CTCAE 4. pakāpes hematoloģisku reakciju vai 3. pakāpes ar paklitakselu saistītu nehematoloģisku toksisku reakciju gadījumā visos nākamajos ciklos paklitaksela devu ir ieteicams samazināt par 10 mg/m^2 . Ja šīs toksiskās reakcijas neizzūd vai rodas atkārtoti, ieteicama otrā devas samazināšana vēl par 10 mg/m^2 .

FOLFIRI devas pielāgošana

Specifiskas toksicitātes gadījumā var samazināt atsevišķo FOLFIRI shēmas zāļu devu. Katru FOLFIRI shēmas zāļu devu jāpielāgo neatkarīgi, kā norādīts 4. tabulā. 5. tabulā sniegta sīkāka informācija par FOLFIRI shēmas zāļu devas ievadīšanas atlikšanu vai devas samazināšanu nākamajā ciklā, ņemot vērā specifisko zāļu nevēlamo blakusparādību maksimālo pakāpi.

4. tabula. FOLFIRI devas samazināšana

FOLFIRI sastāvdaļa ^a	Devas līmenis			
	Sākumdeva	-1.	-2.	-3.
Irinotekāns	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 infūzija	2400 mg/m ² 46-48 stundās	2000 mg/m ² 46-48 stundās	1600 mg/m ² 46-48 stundās	1200 mg/m ² 46-48 stundās

^a 5-FU = 5-fluoruracils.

5. tabula. FOLFIRI shēmas zāļu devas pielāgošana specifisku nevēlamo blakusparādību (NBP) gadījumā

NBP	NCI CTCAE pakāpe	Devas pielāgošana cikla 1. dienā pēc NBP	
Caureja	2.	Ja caureja samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei, 5-FU devu samazina par 1 devas līmeni. Atkārtotas 2. pakāpes caurejas gadījumā 5-FU un irinotekāna devu samazina par 1 devas līmeni.	
	3.	Ja caureja samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei, 5-FU un irinotekāna devu samazina par 1 devas līmeni.	
	4.	Ja caureja samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei, 5-FU un irinotekāna devu samazina par 2 devas līmeņiem. Ja 4. pakāpes caureja nemazinās līdz ≤ 1. pakāpei, 5-FU un irinotekāna ievadīšanu atliek ne vairāk kā 28* dienas, līdz caureja samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei.	
Neitropēnija vai trombocitopēnija		<u>Atbilst 2. tabulā norādītajiem hematoloģiskajiem kritērijiem</u>	<u>Neatbilst 2. tabulā norādītajiem hematoloģiskajiem kritērijiem</u>
	2.	Deva nav jāpielāgo.	
	3.	5-FU un irinotekāna devu samazina par 1 devas līmeni.	5-FU un irinotekāna ievadīšanu atliek ne vairāk kā 28* dienas, līdz BP samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei, tad 5-FU un irinotekāna devu samazina par 1 devas līmeni.
	4.	5-FU un irinotekāna devu samazina par 2 devas līmeņiem.	5-FU un irinotekāna ievadīšanu atliek ne vairāk kā 28* dienas, līdz BP samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei, tad 5-FU un irinotekāna devu samazina par 2 devas līmeņiem.
Stomatīts/mukozīts	2.	Ja stomatīts/mukozīts samazinājies līdz ≤ 1. pakāpei, 5-FU devu samazina par 1 devas līmeni. Atkārtota 2. pakāpes stomatīta gadījumā 5-FU devu samazina par 2 devas līmeņiem.	

NBP	NCI CTCAE pakāpe	Devas pielāgošana cikla 1. dienā pēc NBP	
	3.	Ja stomatīts/mukozīts samazinājies līdz ≤1. pakāpei, 5-FU devu samazina par 1 devas līmeni. Ja 3. pakāpes stomatīts/mukozīts nesamazinās līdz ≤1. pakāpei, 5-FU ievadīšanu atliek ne vairāk kā 28* dienas, līdz BP samazinājusies līdz ≤1. pakāpei, tad 5-FU devu samazina par 2 devas līmeņiem.	
	4.	5-FU ievadīšanu atliek ne vairāk kā 28* dienas, līdz traucējums samazinājies līdz ≤1. pakāpei, tad 5-FU devu samazina par 2 devas līmeņiem.	
Febrila neitropēnija		<u>Atbilst hematoloģiskajiem kritērijiem 2. tabulā un drudzis ir izzudis</u>	<u>Neatbilst hematoloģiskajiem kritērijiem 2. tabulā un drudzis ir izzudis</u>
		5-FU un irinotekāna devu samazina par 2 devas līmeņiem.	5-FU un irinotekāna ievadīšanu atliek ne vairāk kā 28* dienas, līdz BP samazinājusies līdz ≤1. pakāpei, tad 5-FU un irinotekāna devu samazina par 2 devas līmeņiem. Pirms nākamā cikla apsvērt koloniju stimulējošā faktora lietošanas nepieciešamību.

*28 dienu periods sākas pēc NBP nākamā cikla 1. dienā.

Docetaksela devas pielāgošana

Docetaksela deva jāsamazina atkarībā no pacientam radušās toksicitātes smaguma pakāpes. Pacientiem, kam docetaksela terapijas laikā rodas febrila neitropēnija, neitrofilo leukocītu skaits ir < 500 šūnas/mm³ vairāk nekā 1 nedēļu, smagas vai kumulatīvas ādas reakcijas vai cita 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte, ārstēšana jāatliek līdz toksicitātes izzušanai. Visos turpmākajos ciklos docetaksela devu ieteicams samazināt par 10 mg/m². Ja toksicitāte neizzūd vai rodas atkārtoti, ieteicama otrā devas samazināšana vēl par 15 mg/m². Austrumaziātu izcelsmes pacientiem, kas saņēmuši 60 mg/m² sākumdevu, šādā gadījumā ārstēšana ar docetakselu jāpārtrauc (skatīt "Devas").

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reģistrācijas pētījumos ir neliels pierādījumu apjoms, ka pacientiem vecumā no 65 gadiem ir palielināts nevēlamu blakusparādību risks, salīdzinot ar pacientiem vecumā līdz 65 gadiem. Devas samazināšana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Par Cyramza lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem formāli pētījumi nav veikti. Klīniskie dati liecina, ka pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Devas samazināšana nav ieteicama.

Aknu funkciju traucējumi

Par Cyramza lietošanu pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem formāli pētījumi nav veikti. Klīniskie dati liecina, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Par ramucirumaba lietošanu pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem nav datu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Devas samazināšana nav ieteicama.

Pediātriskā populācija

Cyramza drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem) nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā. Tā kā dati ir ierobežoti, ieteikt devas nav iespējams.

Ramucirumabs nav piemērots lietošanai progresējuša kuņģa vēža vai gastroezofageālās pārejas adenokarcinomas, lokzarnas un taisnās zarnas adenokarcinomas, plaušu karcinomas un hepatocelulāras karcinomas indikācijām pediātriskā populācijā.

Lietošanas veids

Cyramza paredzēts intravenozai lietošanai. Pēc atšķaidīšanas, Cyramza tiek ievadīts ar intravenozu infūziju aptuveni 60 minūšu laikā. To nedrīkst ievadīt ar intravenozu bolus vai spiediena injekciju. Lai panāktu nepieciešamo infūzijas ilgumu – 60 minūtes, maksimālais infūzijas ātrums nedrīkst pārsniegt 25 mg/minūtē, tāpēc ir jāpalielina infūzijas ilgums. Infūzijas laikā ir jānovēro, vai pacientam nerodas ar infūziju saistītu reakciju izpausmes (skatīt 4.4. apakšpunktu), un ir jābūt pieejamam atbilstošam aprīkojumam reanimācijai.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacientiem ar NSŠPV ramucirumabs ir kontrindicēts, ja notikusi audzēja kavitācija vai audzējs skar lielos asinsvadus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Arteriāli trombemboliski sarežģījumi

Klīniskos pētījumos ziņots par nopietniem, dažreiz letāliem, arteriāliem trombemboliskiem sarežģījumiem (ATS), tai skaitā miokarda infarktu, pēkšņu sirds apstāšanos, cerebrovaskulārām komplikācijām un cerebrālu išēmiju. Pacientiem, kam radušies smagi ATS, ramucirumaba lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gastrointestināla perforācija

Ramucirumabs ir antiangiogēneses līdzeklis, tādēļ tas var palielināt gastrointestinālas perforācijas risku. Ziņots par gastrointestinālas perforācijas gadījumiem ar ramucirumabu ārstētiem pacientiem. Pacientiem, kam radusies gastrointestināla perforācija, ramucirumaba lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smaga asiņošana

Ramucirumabs ir antiangiogēneses līdzeklis, tādēļ tas var palielināt smagas asiņošanas risku. Pacientiem, kam radusies 3. vai 4. pakāpes asiņošana, ramucirumaba lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar blakusslimībām, kas rada noslieci uz asiņošanu, kā arī pacientiem, kas vienlaikus lieto antikoagulantus vai citas zāles, kuras palielina asiņošanas risku, jākontrolē asins aina un asinsreces laboratoriskie rādītāji. HCK slimniekiem ar pierādījumiem par portālu hipertensiju vai barības vada varikozu asiņošanu anamnēzē pirms ārstēšanas ar ramucirumabu atbilstoši aprūpes standartam jāveic skrīnings attiecībā uz barības vada vēnu varikozu un tās ārstēšanu.

Pacientiem ar kuņģa vēzi, kuriem ievadīts ramucirumabs kombinācijā ar paklitakselu, un pacientiem ar mCRC, kas ārstēti ar ramucirumabu kombinācijā ar FOLFIRI, ziņots par smagu kuņģa un zarnu trakta asiņošanu, tai skaitā letāliem gadījumiem.

Plaušu asiņošana NSSPV gadījumā

Pacientiem ar plakanšūnu histoloģisko formu ir lielāks būtiskas plaušu asiņošanas risks, tomēr REVEL pētījumā ar ramucirumabu ārstētiem pacientiem 5. pakāpes plaušu asiņošanas gadījumi netika novēroti biežāk. NSSPV pacienti, kuriem nesen bijusi plaušu asiņošana (> 2,5 ml vai koši sarkanas asinis), kā arī pacienti ar audzēja kavitācijas pazīmēm terapijas sākumā neatkarīgi no histoloģiskās formas un pacienti ar jebkādam audzēja invāzijas vai lielo asinsvadu apaugšanas pazīmēm klīniskajos pētījumos netika iekļauti (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacienti, kas lietoja jebkāda veida terapeitisku antikoagulāciju, tika izslēgti no REVEL NSSPV klīniskā pētījuma un pacienti, kas saņēma ilgstošu terapiju ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem vai antitrombotiskiem līdzekļiem, tika izslēgti no REVEL un RELAY NSSPV klīniskā pētījumā. Aspirīna lietošana devā līdz 325 mg/dienā bija atļauta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ramucirumaba klīniskajos pētījumos ziņots par ar infūziju saistītām reakcijām. Lielākā daļa reakciju radās pirmās vai otrās ramucirumaba infūzijas laikā vai pēc tās. Infūzijas laikā jānovēro, vai pacientiem nerodas paaugstinātas jutības izpausmes. Tās simptomi ir drebuļi/trīce, muguras sāpes/spazmas, sāpes un vai savelkoša sajūta krūšu kurvī, drebuļi, karstuma viļņi, aizdusa, sēkšana, hipoksija un parestēzija. Smagos gadījumos simptomi bija, piemēram, bronhospazma, supraventrikulāra tahikardija un hipotensija. Pacientiem, kam radušās 3. vai 4. pakāpes ISR, ramucirumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija

Pacientiem, kuriem ievadīts ramucirumabs, novērota lielāka smagas hipertensijas sastopamība nekā placebo grupā. Vairumā gadījumu hipertensija tika kupēta ar parasto antihipertensīvo terapiju. Pacienti, kuriem bija nekontrolējama hipertensija, no klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti: šādiem pacientiem ramucirumaba lietošanu nedrīkst sākt, līdz hipertensija netiek kontrolēta. Pacientiem, kuriem tiek ievadīts ramucirumabs, jākontrolē asinsspiediens. Ja rodas smaga hipertensija, ramucirumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc, līdz hipertensija kontrolēta ar farmakoterapijas palīdzību. Ja medicīniski nozīmīgu hipertensiju nav iespējams kontrolēt ar antihipertensīvo līdzekļu terapiju, ramucirumaba lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms

Retos gadījumos ziņots, ka ramucirumabu saņēmušiem pacientiem novērots atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*), ieskaitot letālus gadījumus. Iespējamie PRES simptomi ir krampji, galvassāpes, slikta dūša un/vai vemšana, aklums vai apziņas traucējumi kopā ar hipertensiju vai bez tās. PRES diagnozi iespējams apstiprināt ar smadzeņu attēldiagnostikas metodēm (piemēram, magnētiskās rezonanses attēldiagnostika). Pacientiem, kuriem radies PRES, ramucirumaba lietošana jāpārtrauc. Ramucirumaba lietošanas atsākšanas drošums pēc PRES atlabušajiem pacientiem nav zināms.

Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms Cyramza terapijas šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Brūču dzīšanas traucējumi

Ramucirumaba ietekme nav izvērtēta pacientiem ar nopietnām vai nedzīstošām brūcēm. Pētījumos ar dzīvniekiem ramucirumabs neizraisīja brūču dzīšanas traucējumus. Taču, tā kā ramucirumabs ir antiangiogēnēzes līdzeklis un, iespējams, var nevēlami ietekmēt brūču dzīšanu, vismaz 4 nedēļas pirms iepļānotas ķirurģiskas procedūras ir jāpārtrauc ramucirumaba ievadīšana. Lēmumu atsākt

ramucirumaba ievadīšanu pēc ķirurģiskas procedūras drīkst pamatot tikai ar klīnisku atzinumu par adekvātu brūces sadzīšanu.

Ja terapijas laikā pacientam rodas brūču dzīšanas sarežģījumi, ramucirumaba ievadīšana jāpārtrauc, līdz brūce ir pilnīgi sadzījusī (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu funkciju traucējumi

Pacientiem ar smagu aknu cirozi (B vai C pēc *Child-Pugh*), cirozi ar aknu encefalopātiju, cirozes izraisīto klīniski nozīmīgu ascītu vai hepatorenālo sindromu ramucirumabs jālieto piesardzīgi. Pieejamie dati par efektivitāti un drošumu šiem pacientiem ir ļoti ierobežoti. Šādiem pacientiem ramucirumabu drīkst lietot tikai tad, ja terapijas sniegtais iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo progresējošas aknu mazspējas risku.

HCK gadījumā ar ramucirumabu ārstētiem pacientiem par aknu encefalopātiju ziņots biežāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāuzrauga, vai pacientiem nerodas aknu encefalopātijas klīniskās pazīmes un simptomi. Ja rodas aknu encefalopātija vai hepatorenālais sindroms, ramucirumaba lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Saskaņā ar apvienotajiem ramucirumaba klīnisko pētījumu datiem sirds mazspējas skaitliskais sastopamības biežums ir bijis lielāks pacientiem, kuri saņēma ramucirumabu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām vai erlotinību, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma tikai ķīmijterapiju vai erlotinību monoterapiju. Monoterapiju klīniskajos pētījumos šāds palielināts sastopamības biežums netika novērots pacientiem, kuri saņēma ramucirumaba monoterapiju, salīdzinot ar placebo. Pēcregistrācijas periodā sirds mazspēja tika novērota pacientiem, kuri lietoja ramucirumabu, galvenokārt kombinācijā ar paklitakselu. Ārstēšanas laikā pacienti jāuzrauga attiecībā uz sirds mazspējas klīniskajām pazīmēm un simptomiem, un tad, ja tādi attīstās, jāapsver nepieciešamība uz laiku pārtraukt ārstēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Fistula

Cyramza terapijas laikā pacientiem var būt palielināts fistulas veidošanās risks. Pacientiem, kam radusies fistula, ramucirumaba lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Proteinūrija

Pacientiem, kuri lietoja ramucirumabu, biežāk tika novērota proteīnūrija, salīdzinājumā ar placebo. Ramucirumaba lietošanas laikā ir jākontrolē, vai pacientiem nerodas vai nepastiprinās proteīnūrija. Ja izmeklējumā ar teststrēmeli proteīnu daudzums urīnā ir $\geq 2+$, jāveic 24 stundu urīna analīze. Ramucirumaba terapija uz laiku jāpārtrauc, ja proteīnu līmenis urīnā ir ≥ 2 g/24 stundās. Tiklīdz proteīnu līmenis urīnā samazinās līdz < 2 g/24 stundās, terapiju var atsākt ar mazāku devu. Ja proteīnu līmenis urīnā atkārtoti sasniedz ≥ 2 g/24 stundās, ieteicama otrā devas samazināšana. Ramucirumaba terapija ir pilnīgi jāpārtrauc, ja proteīnu līmenis urīnā ir ≥ 3 g/24 stundās vai nefrotiskā sindroma gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Stomatīts

Pacientiem, kas saņēma ramucirumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, biežāk tika ziņots par stomatīta gadījumiem nekā pacientiem, kas tika ārstēti ar placebo plus ķīmijterapiju. Ja rodas stomatīts, nekavējoties jāsāk simptomātiska ārstēšana.

Nieru darbības traucējumi

Par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 15 līdz 29 ml/min), kas lietojuši ramucirumabu, pieejams neliels drošuma datu apjoms (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti ar NSŠPV

Pacientiem, kas progresējuša NSŠPV ārstēšanai saņēma ramucirumaba un docetaksela kombināciju un kuru slimība pirms tam bija progresējusi pēc platīna līdzekli saturošas ķīmijterapijas, tika novērota nosliece uz mazāku efektivitāti, palielinoties vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc, pirms sākt

ārstēšanu, gados vecākiem cilvēkiem ir rūpīgi jānovērtē ar vecumu saistītās blakusslimības, funkcionālais stāvoklis un paredzamā ķīmijterapijas panesamība (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Lietojot ramucirumabu kombinācijā ar erlotinibu NSŠPV ar aktivizējošām EGFR mutācijām pirmās izvēles terapijā, pacientiem no 70 gadu vecuma, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 70 gadiem, bija lielāka 3. un smagākas pakāpes blakusparādību sastopamība un visu pakāpju nopietnu blakusparādību sastopamība.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 10 ml flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturēšas”.

Šīs zāles satur aptuveni 85 mg nātrija katrā 50 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi aptuveni 4 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ramucirumaba un paklitaksela savstarpēja mijiedarbība nav novērota. Paklitaksela farmakokinētika, lietojot to kopā ar ramucirumabu, nemainījās, un ramucirumaba farmakokinētika, lietojot to kopā ar paklitakselu, arī nemainījās. Irinotekāna un tā aktīvā metabolīta SN-38 farmakokinētika, lietojot kopā ar ramucirumabu, nemainījās. Lietojot vienlaikus ar ramucirumabu, docetaksela un erlotiniba farmakokinētika nemainījās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā Cyramza lietošanas laikā jāieteic izvairīties no grūtniecības iestāšanās, un viņas jāinformē par iespējamo apdraudējumu grūtniecībai un auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā efektīva pretapaugļošanās metode jālieto ramucirumaba lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc tā pēdējās devas.

Grūtniecība

Dati par ramucirumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā angiogēnēze ir absolūti nepieciešama grūtniecības saglabāšanai un augļa attīstībai, tās nomākšana pēc ramucirumaba ievadīšanas var nevēlami ietekmēt grūtniecību, tai skaitā augli. Cyramza drīkst lietot tikai tad, ja iespējama ieguvis mātei attaisno iespējamo risku grūtniecības laikā. Ja ramucirumaba lietošanas laikā pacientei iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par iespējamo risku grūtniecības saglabāšanai un risku auglim. Cyramza lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kas nelieto pretapaugļošanās metodes.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ramucirumabs izdalās cilvēka pienā. Sagaidāms, ka ar pienu izdalītais daudzums un perorālā uzsūkšanās ir maza. Tā kā risku ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav iespējams izslēgt, Cyramza lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par ramucirumaba ietekmi uz cilvēka auglību nav pieejami. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, ir liela iespēja, ka ramucirumaba lietošanas laikā radīsies sieviešu auglības traucējumi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cyramza neietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus vai šī ietekme ir nenozīmīga. Ja pacientam rodas simptomi, kas ietekmē spēju koncentrēties un reaģēt, viņam ieteicams atturēties no transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, līdz šī ietekme ir izzudusi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nopietnās nevēlamās reakcijas, kas bija saistītas ar ramucirumaba lietošanu (monoterapijā vai kombinācijā ar citotoksisko ķīmijterapiju), bija:

- gastrointestināla perforācija (skatīt 4.4. apakšpunktu),
- smaga kuņģa un zarnu trakta asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu),
- arteriālas trombemboliskas komplikācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu),
- atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Biežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar ramucirumabu monoterapijā, bija perifēriska tūska, hipertensija, caureja, sāpes vēderā, galvassāpes, proteinūrija un trombocitopēnija.

Biežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar ramucirumabu kombinācijā ar ķīmijterapiju, bija nogurums/astēnija, neitropēnija, caureja, deguna asiņošana un stomatīts.

Biežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar ramucirumabu kombinācijā ar erlotinibu, bija infekcijas, caureja, hipertensija, stomatīts, proteinūrija, alopēcija un deguna asiņošana.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Turpmāk 6. un 7. tabulā norādītas zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP), kas novērotas ar placebo kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos saistībā ar ramucirumaba lietošanu vai nu monoterapijas veidā kuņģa vēža un HCK ārstēšanai, vai kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām vai erlotinibu kuņģa vēža, mCRC un NSSPV ārstēšanai. NBP zemāk uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai.

Sastopamības biežuma iedalījumam NBP tabulās izmantota šāda klasifikācija.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$)

Ļoti reti ($< 1/10\ 000$)

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Katra sastopamības biežuma grupā NBP norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. NBP, par kurām ziņots III fāzes klīniskajos pētījumos ar ramucirumaba monoterapiju ārstētiem pacientiem (REGARD, REACH-2 un REACH pētījumā iekļautie pacienti ar alfa fetoproteīna līmeni ≥ 400 ng/ml)

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija ^a	Neitropēnija ^a	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hipokaliēmija ^{a,b} Hiponatriēmija ^a Hipoalbuminēmija ^a	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Aknu encefalopātija ^c	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ^{a,d}	Arteriāla trombembolija ^a	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		Deguna asiņošana	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vēdersāpes ^{a,c} Caureja	Zarnu nosprostojums ^a	Kuņģa un zarnu trakta perforācija ^a
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi ^a	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija ^{a,f}		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Perifēra tūska	Ar infūziju saistītas reakcijas ^a	

^a Termiņi ietver notikumu grupu, kas raksturo medicīnisku koncepciju, nevis atsevišķu notikumu vai ieteicamo terminu.

^b Ietver terminus "hipokaliēmija" un "pazemināts kālija līmenis asinīs".

^c Pamatojoties uz REACH-2 un REACH pētījumu (ramucirumabs monoterapijā HCK ārstēšanā). Ietver terminus "aknu encefalopātija" un "aknu koma".

^d Ietver terminus "paaugstināts asinsspiediens" un "hipertensija".

^e Ietver terminus "vēdersāpes", "sāpes vēdera lejasdaļā", "sāpes vēdera augšdaļā" un "aknu sāpes".

^f Ietver vienu nefrotiskā sindroma gadījumu.

7. tabula. NBP, pa kurām ziņots pacientiem, kuri III fāzes klīniskajos pētījumos (RAINBOW, REVEL, RAISE un RELAY) ārstēti ar ramucirumaba un ķīmijterapijas vai erlotiniba kombināciju

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas ^{i,k}	Sepse ^{a,b}	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija ^a Leikopēnija ^{a,c} Trombocitopēnija ^a Anēmija ^j	Febrila neitropēnija ^d	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hipoalbuminēmija ^a Hiponatriēmija ^a	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ⁱ		

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi			Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ^{a,c}		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana	Plaušu asiņošana ^{j,l}	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Stomatīts Caureja	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ^{a,f} Kuņģa un zarnu trakta perforācija ^a Smaganu asiņošana ^j	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija ^j	Plaukstu un pēdu eritrodizestēzijas sindroms ^g	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija ^{a,h}		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ^{a,i} Gļotādu iekaisums ^d Perifēra tūska		

^a Termiņi ietver notikumu grupu, kas raksturo medicīnisku koncepciju, nevis atsevišķu notikumu vai ieteicamo terminu.

^b Pamatojoties uz RAINBOW pētījuma datiem (ramucirumabs kopā ar paklitakselu).

^c Pamatojoties uz RAINBOW pētījuma datiem (ramucirumabs kopā ar paklitakselu). Ietver terminus "leikopēnija" un "samazināts balto asins šūnu skaits".

^d Pamatojoties uz REVEL pētījuma datiem (ramucirumabs kopā ar docetakselu).

^e Ietver terminus "paaugstināts asinsspiediens", "hipertensija" un "hipertensīva kardiomiopātija".

^f Pamatojoties uz RAINBOW pētījuma (ramucirumabs kopā ar paklitakselu) un RAISE pētījuma (ramucirumabs kopā ar FOLFIRI) datiem. Ietver terminus "anāla asiņošana", "asiņaina caureja", "kuņģa asiņošana", "kuņģa-zarnu trakta asiņošana", "hematemēze", "hematohēzija", "hemoroīdu asiņošana", "Melorija-Veisa sindroms", "melēna", "barības vada asiņošana", "taisnās zarnas asiņošana" un "kuņģa-zarnu trakta augšdaļas asiņošana".

^g Pamatojoties uz RAISE pētījuma datiem (ramucirumabs kopā ar FOLFIRI).

^h Ietver nefrotiskā sindroma gadījumus.

ⁱ Pamatojoties uz RAINBOW pētījumu (ramucirumabs kopā ar paklitakselu) un REVEL pētījumu (ramucirumabs kopā ar docetakselu). Ietver nogurumu un astēniju.

^j Pamatojoties uz RELAY pētījuma datiem (ramucirumabs kombinācijā ar erlotinibu).

^k Infekcijas ietver visus ieteicamos terminus, kas atbilst orgānu sistēmu klasifikācijas grupai "Infekcijas un infestācijas". Biežākās ($\geq 1\%$) ≥ 3 . pakāpes infekcijas bija pneimoniya, celulīts, paronihija, ādas infekcija un urīnceļu infekcija.

^l Ietver asins atkrēpošanu, balsenes asiņošanu, hemotoraksu (novērots letāls gadījums) un plaušu asiņošanu.

Klīniski būtiskās (tai skaitā ≥ 3 . pakāpes) ar antiangiogēno terapiju saistītas reakcijas, kas novērotas ramucirumabu lietojušiem pacientiem visos klīniskajos pētījumos, bija: kuņģa un zarnu trakta perforācija, ar infūziju saistītas reakcijas un proteinūrija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kolorektāls vēzis

Ramucirumabs kombinācijā ar FOLFIRI

RAISE pētījumā mCRC pacientiem, kas ārstēti ar ramucirumabu plus FOLFIRI, biežākā ($\geq 1\%$) NBP, kuras dēļ bija jāpārtrauc ramucirumaba lietošana, bija proteinūrija (1,5 %). Biežākās ($\geq 1\%$) NBP, kuru dēļ bija jāpārtrauc vienas vai vairāku FOLFIRI shēmas zāļu lietošana bija neitropēnija (12,5 %), trombocitopēnija (4,2 %), caureja (2,3 %) un stomatīts (2,3 %). FOLFIRI shēmas zāles, kuru lietošana bija jāpārtrauc visbiežāk, bija 5-FU bolus injekcija.

Citos informācijas avotos minētās nevēlamās blakusparādības

8. tabula. Ar ramucirumaba lietošanu saistītās NBP, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Hemangioma			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombotiska mikroangiopātija	
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Hipotireoze			
Nervu sistēmas traucējumi			Atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindroms	
Sirds funkcijas traucējumi				Sirds mazspēja ^a
Asinsvadu sistēmas traucējumi				Aneirismas un artēriju plīsumi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Disfonija			

^a Pēcreģistrācijas periodā sirds mazspēja tika novērota pacientiem, kuri lietoja ramucirumabu, galvenokārt kombinācijā ar paklitakselu. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Pediatriiskā populācija

Pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti, pētījumā I4T-MC-JVDA ārstējot ierobežotu skaitu pediatriisku pacientu ar ramucirumabu monoterapijā, jaunas drošuma problēmas nav atklātas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Vienam pacientam šajā pētījumā bija progresējoša augšstilba distālās augšanas zonas paplašināšanās. Šīs atrades nozīme saistībā ar augšanu nav zināma. Pētījumā J1S-MC-JV02, ārstējot ierobežotu skaitu pediatriisku pacientu ar ramucirumabu kombinētā terapijā, netika ziņots par jaunām drošuma problēmām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.9. Pārdozēšana

Dati par pārdozēšanu cilvēkam nav pieejami. Pirmās fāzes pētījumā Cyramza tika lietots devā līdz 10 mg/kg ik pēc divām nedēļām, nesasniedzot maksimāli panesamo devu. Pārdozēšanas gadījumā ieteicama atbalsta terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, VEGF/VEGFR (vaskulārā endotēlija augšanas faktors) inhibitori, ATĶ kods: L01FG02.

Darbības mehānisms

Asinsvadu endotēlija augšanas faktora (VEGF) 2. tipa receptors ir galvenais VEGF ierosinātās angiogēnēzes mediators. Ramucirumabs ir pret cilvēka receptoru vērsta antivielas, kas specifiski piesaistās pie VEGF 2. tipa receptora un bloķē VEGF-A, VEGF-C un VEGF-D piesaistīšanos. Tādēļ ramucirumabs nomāc liganda stimulēto VEGF 2. tipa receptora aktivāciju un tā lejupējos signālsistēmas komponentus, tai skaitā p44/p42 mitogēnu aktivētās proteīnkināzes, neitralizējot liganda ierosināto cilvēka endotēlija šūnu proliferāciju un migrāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kuņģa vēzis

RAINBOW

RAINBOW bija globāls, dubultmaskēts pētījums par Cyramza un paklitaksela kombinācijas salīdzinājumu ar placebo un paklitaksela kombināciju, un tajā piedalījās 665 pacienti ar lokāli recidivējošu un nerezecējamu vai metastatisku kuņģa vēzi (tai skaitā GEP adenokarcinomu) pēc platīna grupas līdzekli un fluorpirimidīna grupas līdzekli saturošas ķīmijterapijas kombinācijā ar antraciklīna grupas līdzekli vai bez tā. Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS), bet sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) un vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR). Pacientu slimībai bija jābūt progresējušai pirmās kārtas terapijas laikā vai 4 mēnešu laikā pēc tās pēdējās devas, un pacientu funkcionālajam stāvoklim pēc ECOG bija jābūt 0 – 1. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās attiecībā 1:1 Cyramza un paklitaksela kombinētajai terapijai (n = 330) vai placebo un paklitaksela kombinētajai terapijai (n = 335). Nejaušinātā iedalīšana grupās tika stratificēta pēc ģeogrāfiskā reģiona, laika līdz slimības progresēšanai no pirmās kārtas terapijas sākuma (< 6 mēneši vai ≥ 6 mēneši) un slimības izmērāmības. Cyramza pa 8 mg/kg vai placebo tika ievadīts intravenozas infūzijas veidā ik pēc 2 nedēļām (28 dienu cikla 1. un 15. dienā). Paklitaksels pa 80 mg/m² tika ievadīts intravenozas infūzijas veidā katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā.

Lielākā daļa (75 %) pacientu, kas pētījumā nejaušināti tika iedalīti grupās, iepriekš bija saņēmuši platīna grupas līdzekļa un fluorpirimidīna grupas līdzekļa kombinēto terapiju bez antraciklīna grupas līdzekļa. Pārējie pacienti (25 %) iepriekš bija saņēmuši platīna grupas līdzekļa un fluorpirimidīna grupas līdzekļa kombinēto terapiju ar antraciklīna grupas līdzekli. Divām trešdaļām pacientu slimība bija progresējusi pirmās kārtas terapijas laikā (66,8 %). Abas terapijas grupas, vērtējot pēc pacientu demogrāfiskiem un slimības raksturlielumiem, pētījuma sākumā bija līdzsvarotas: vidējais vecums bija 61 gads; 71 % pacientu bija vīrieši; 61 % pacientu bija eiropēdi, 35 % bija aziāti; ECOG funkcionālais stāvoklis 39 % pacientu bija 0, bet 61 % pacientu – 1; 81 % pacientu bija izmērāma slimību un 79 % pacientu bija kuņģa vēzis, bet 21 % pacientu – GEP adenocarcinoma. Lielākajai daļai pacientu (76 %) slimība bija progresējusi 6 mēnešu laikā pēc pirmās kārtas terapijas sākuma. Pacientiem Cyramza un paklitaksela kombinācijas grupā vidējais terapijas ilgums bija 19 nedēļas, bet pacientiem placebo un paklitaksela kombinācijas grupā vidējais terapijas ilgums bija 12 nedēļas. Vidējā relatīvā devu intensitāte Cyramza lietotājiem bija 98,6 %, bet placebo lietotājiem – 99,6%. Vidējā relatīvā paklitaksela devu intensitāte Cyramza un paklitaksela kombinācijas grupā bija 87,7 %, bet placebo un paklitaksela kombinācijas grupā – 93,2 %. Nevēlamu blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca līdzīgs procentuālais daudzums pacientu abās terapijas grupās: 12 % pacientu Cyramza un paklitaksela kombinācijas grupā, salīdzinot ar 11 % pacientu placebo un paklitaksela kombinācijas grupā. Pēc terapijas pārtraukšanas sistēmisko pretvēža terapiju saņēma 47,9 % pacientu Cyramza un paklitaksela kombinācijas grupā un 46,0 % pacientu placebo un paklitaksela kombinācijas grupā.

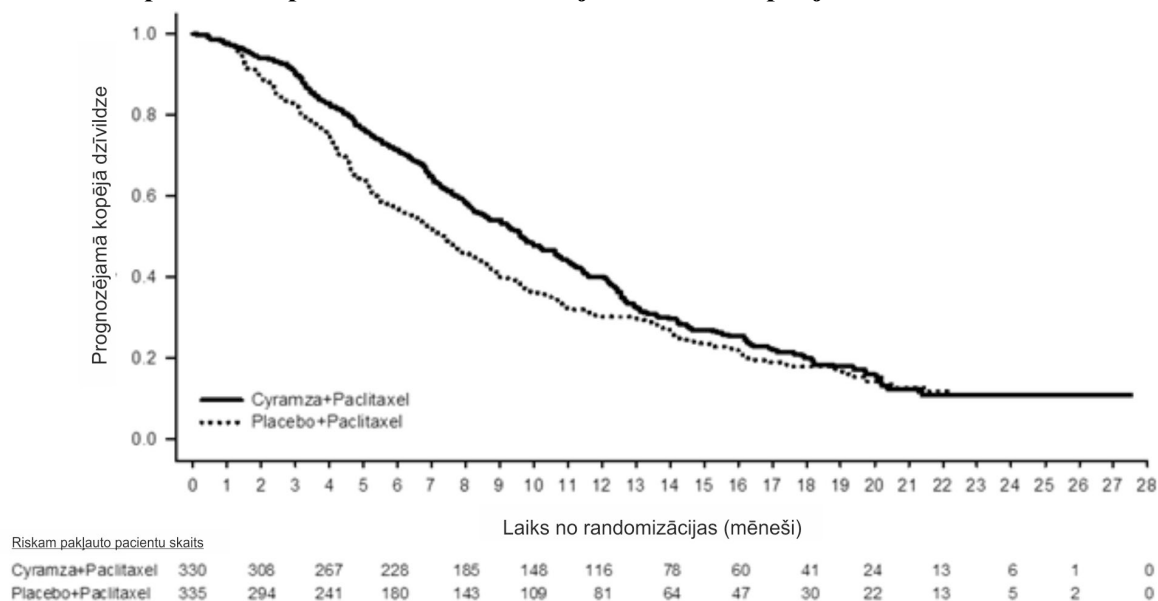
Kopējā dzīvildze pacientiem Cyramza un paklitaksela kombinācijas grupā bija statistiski nozīmīgi lielāka nekā pacientiem placebo un paklitaksela kombinācijas grupā (RA 0,807; 95 %TI: 0,678 līdz 0,962; $p = 0,0169$). Vidējās dzīvildzes palielinājums bija 2,3 mēneši par labu Cyramza un paklitaksela kombinācijai: 9,63 mēneši Cyramza un paklitaksela kombinācijas grupā un 7,36 mēneši placebo un paklitaksela kombinācijas grupā. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem Cyramza un paklitaksela kombinācijas grupā bija statistiski nozīmīgi lielāka nekā pacientiem placebo un paklitaksela kombinācijas grupā (RA 0,635; 95 %TI: 0,536 līdz 0,752; $p < 0,0001$). Vidējais PFS palielinājums bija 1,5 mēneši par labu Cyramza un paklitaksela kombinācijas grupai: 4,4 mēneši Cyramza un paklitaksela kombinācijas grupā un 2,9 mēneši placebo un paklitaksela kombinācijas grupā. Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs [ORR (pilnīga atbildes reakcija [CR] + daļēja atbildes reakcija [PR])] pacientiem Cyramza un paklitaksela kombinācijas grupā bija statistiski nozīmīgi lielāks nekā pacientiem placebo un paklitaksela kombinācijas grupā (izredžu attiecība 2,140; 95 %TI: 1,499 līdz 3,160; $p = 0,0001$). ORR Cyramza un paklitaksela kombinācijas grupā bija 27,9 %, bet placebo un paklitaksela kombinācijas grupā – 16,1 %. OS un PFS uzlabojums tika stabili novērots iepriekš noteiktās vecuma, dzimuma, rases apakšgrupās un vairumā pārējo, iepriekš noteikto apakšgrupu. Efektivitātes rezultāti ir redzami 9. tabulā.

9. tabula. Kopsavilkums par efektivitātes datiem – analīze ārstēt paredzēto (ITT) pacientu populācijā

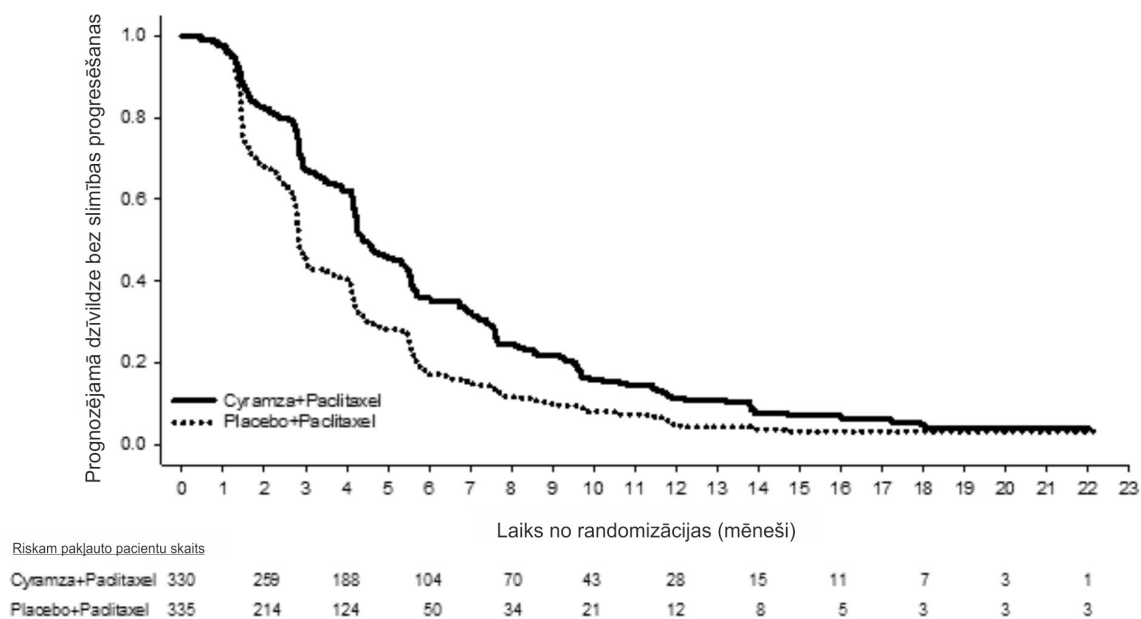
	Cyramza un paklitaksela kombinācija N = 330	Placebo un paklitaksela kombinācija N = 335
Kopējā dzīvildze, mēneši		
Mediāna (95 % TI)	9,6 (8,5; 10,8)	7.4 (6.3; 8.4)
Riska attiecība (95 % TI)	0,807 (0,678; 0,962)	
Stratificēta logaritmiskās pakāpes p vērtība	0,0169	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mēneši		
Mediāna (95 % TI)	4,4 (4,2; 5,3)	2.9 (2.8; 3.0)
Riska attiecība (95 % TI)	0,635 (0,536; 0,752)	
Stratificēta logaritmiskās pakāpes p vērtība	< 0,0001	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (CR +PR)		
Īpatsvars – procentos (95 % TI)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Izredžu attiecība	2,140 (1,449; 3,160)	
Stratificēta CMH p vērtība	0,0001	

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls, CR= pilnīga atbildes reakcija, PR= daļēja atbildes reakcija, CMH= Kokreina-Menteļa-Henšela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) tests

1. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier līknes Cyramza un paklitaksela kombinācijai, salīdzinot ar placebo un paklitaksela kombināciju RAINBOW pētījumā



2. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meier līknes Cyramza un paklitaksela kombinācijai, salīdzinot ar placebo un paklitaksela kombināciju RAINBOW pētījumā



REGARD

REGARD bija daudznacionāls, nejaušināts, dubultmaskēts pētījums par Cyramza plus LBT salīdzinājumu ar placebo plus LBT, un pētījumā piedalījās 355 pacienti ar lokāli recidivējušu un nerezecējamu vai metastatisku kuņģa vēzi (tai skaitā [GEP] adenokarcinomu) pēc platīna vai fluorpirimidīna grupas līdzekli saturošas ķīmijterapijas. Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS), bet sekundāros mērķa kritērijos bija iekļauta arī dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS). Pacientu slimībai bija jābūt progresējušai pirmās kārtas metastatiskas slimības terapijas laikā vai 4 mēnešu laikā pēc pēdējās devas, vai adjuvantās terapijas laikā, vai 6 mēnešu laikā pēc pēdējās adjuvantās terapijas devas, un pacientu funkcionālajam stāvoklim bija jābūt 0-1 pēc ECOG. Lai piedalītos pētījumā, pacientu kopējā bilirubīna līmenim bija jābūt $\leq 1,5$ mg/dl, bet ASAT un ALAT līmenim - ≤ 3 reizes mazākam par NAR vai ≤ 5 reizes mazākam par NAR, ja bija metastāzes aknās.

Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās attiecībā 2:1 intravenozai Cyramza 8 mg/kg (n = 238) vai placebo (n = 117) infūzijai ik pēc 2 nedēļām. Nejaušinātā iedalīšana grupās tika stratificēta pēc ķermeņa masas samazinājuma iepriekšējo 3 mēnešu laikā ($\geq 10\%$ vai $< 10\%$), ģeogrāfiskā reģiona un primārā audzēja lokalizācijas (kuņģī vai GEP).

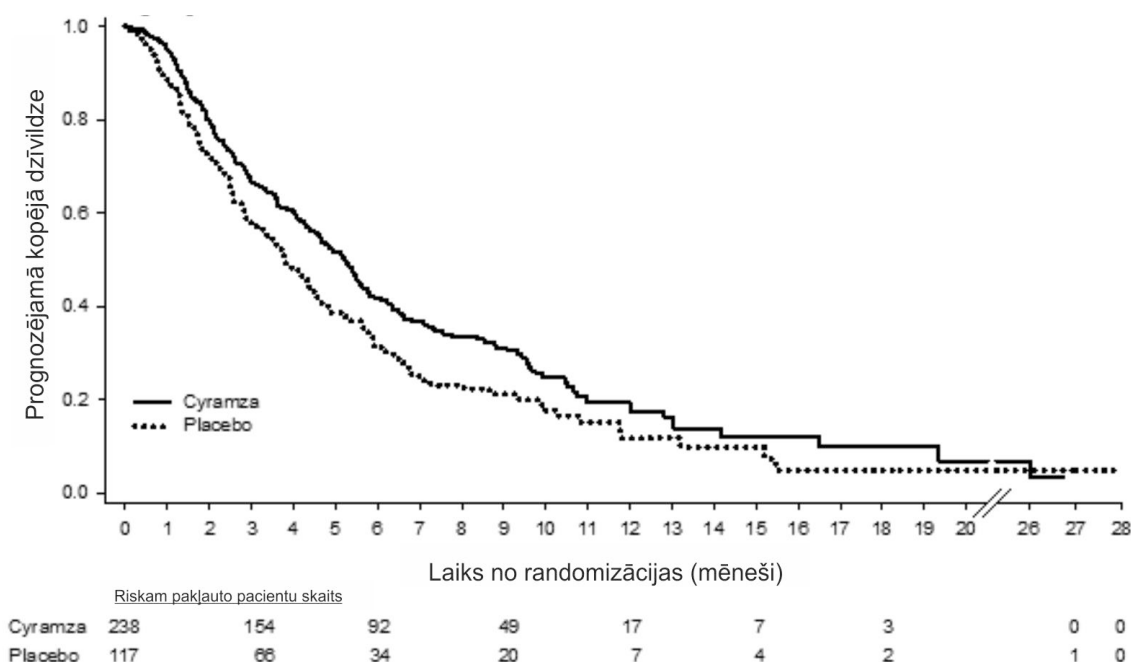
Demogrāfiskie un slimības raksturlielumi bija balansēti. ECOG funkcionālais stāvoklis 1 bija 72 % pacientu. REGARD Pētījumā nebija iesaistīti pacienti ar B vai C klases aknu cirozi pēc *Child-Pugh*. Blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 11 % pacientu Cyramza grupā un 6 % pacientu placebo grupā. Kopējā dzīvildze pacientiem Cyramza grupā bija statistiski nozīmīgi lielāka nekā pacientiem placebo grupā (risks attiecība [RA] 0,776; 95 %TI: 0,603 līdz 0,998; p = 0,0473), kas atbilst nāves riska mazinājumam par 22 % un vidējās dzīvildzes palielinājumam par 5,2 mēnešiem Cyramza grupā, salīdzinot ar 3,8 mēnešiem placebo grupā. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem Cyramza grupā bija statistiski nozīmīgi lielāka nekā pacientiem placebo grupā (RA 0,438; 95 %TI: 0,376 līdz 0,620; p < 0,0001), kas atbilst slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 52 % un vidējās PFS palielinājumam līdz 2,1 mēnesim Cyramza grupā, salīdzinot ar 1,3 mēnešiem placebo grupā. Efektivitātes rezultāti sniegti 10. tabulā.

10. tabula. Kopsavilkums par efektivitātes datiem –ITT pacientu populāciju

	Cyramza N = 238	Placebo N = 117
Kopējā dzīvildze, mēneši		
Mediānā (95 % TI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Riska attiecība (95 % TI)	0,776 (0,603; 0,998)	
Stratificēta logaritmiskās pakāpes p vērtība	0,0473	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mēneši		
Mediānā (95 % TI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Riska attiecība (95 % TI)	0,483 (0,376; 0,620)	
Stratificēta logaritmiskās pakāpes p vērtība	< 0,0001	
12 nedēļu PFS rādītājs % (95 % TI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls

3. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier līknes Cyramza grupā, salīdzinot ar placebo REGARD pētījumā



Pamatojoties uz ierobežotajiem datiem, kas iegūti pētījumā REGARD ar HER2-pozitīvajiem kuņģa vai (GEP) adenokarcinomas pacientiem un pacientiem, iepriekš ārstētiem ar transtuzumabu (RAINBOW pētījumā), var secināt, ka Cyramza ir kaitīga ietekme vai tām nav efekta pacientiem ar HER2-pozitīvo kuņģa vēzi. *Post hoc* nestratificētu pacientu apakšgrupu analīze RAINBOW pētījumā, iepriekš ārstētu ar transtuzumabu (n = 39) uzrādīja izdzīvošanas ieguvumu šādiem pacientiem (HR 0,679; 95 % TI 0,327, 1,419) un pierādīja dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) (HR 0,399; 95 % TI 0,194, 0,822) ieguvumu.

Kolorektālais vēzis

RAISE

RAISE bija globāls, nejaušināts, dubultmaskēts pētījums, kurā Cyramza plus FOLFIRI tika salīdzināts ar placebo plus FOLFIRI pacientiem ar mCRC, kam slimība bija progresējusi bevacizumaba, oksaliplatīna un fluorpirimidīna pirmās izvēles terapijas laikā vai pēc tās beigām. Pacientu funkcionālajam stāvoklim pēc ECOG bija jāatbilst 0 vai 1 punktam, un viņu slimībai bija jābūt progresējušai 6 mēnešu laikā pēc pirmās izvēles terapijas pēdējās devas. Pacientu aknu, nieru un asinsreces funkcijām bija jābūt pietiekamām. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar nekontrolētiem pārmantotiem vai iegūtiem asiņošanas vai trombotiskiem traucējumiem anamnēzē vai ar smagu (≥ 3 . pakāpes) asiņošanu nesenā anamnēzē, kā arī pacienti, kuriem 12 mēnešos pirms nejaušinātās iedalīšanas grupās bija radusies arteriāla trombotiska komplikācija (ATK). Pacienti netika iekļauti arī šādu traucējumu gadījumā: ATK, 4. pakāpes hipertensija, 3. pakāpes proteīnūrija, 3.-4. pakāpes asiņošanas komplikācija vai zarnas perforācija pirmās izvēles bevacizumaba terapijas laikā.

Pavisam 1072 pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās (1:1), lai saņemtu Cyramza (n = 536) pa 8 mg/kg vai placebo (n = 536) kombinācijā ar FOLFIRI. Visas zāles ievadīja intravenozi. FOLFIRI shēma bija šāda: irinotekāns 180 mg/m² 90 minūtēs vienlaikus ar folīnskābi 400 mg/m² 120 minūtēs, pēc tam ar bolus injekciju 5-fluorouracils (5-FU) 400 mg/m² 2 – 4 minūtēs, pēc tam – 5-FU 2400 mg/m² ar nepārtrauktu infūziju 46 – 48 stundās. Ārstēšanas ciklus abās grupās atkārtoja ik pēc 2 nedēļām. Pacientiem, kas nevēlamas blakusparādības dēļ pārtrauca lietot vienu vai vairākas terapijas sastāvdaļas, bija atļauts turpināt terapiju ar citu(-ām) ārstēšanas sastāvdaļu(-ām) līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Primārais mērķa kritērijs bija OS, bet sekundārie mērķa kritēriji bija PFS, objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR) un dzīves kvalitāte (QoL) atbilstoši Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC*) QLQ-C30. Nejaušinātā iedalīšana grupās bija stratificēta pēc ģeogrāfiskā reģiona, audzēja KRAS statusa (mutants vai savvaļas tipa) un laikam līdz slimības progresēšanai (TTP) pēc pirmās izvēles terapijas sākšanas (< 6 mēneši un ≥ 6 mēneši).

ITT populācijas demogrāfiskās un slimības sākotnējās īpašības abās terapijas grupās bija līdzīgas. Vecuma mediāna bija 62 gadi, un 40 % pacientu bija vecumā ≥ 65 gadiem; 57 % pacientu bija vīrieši; 76 % bija eiropēdi un 20 % bija aziāti; 49 % funkcionālais statuss ECOG skalā bija 0; 49 % pacientu bija audzējs ar KRAS mutāciju un 24 % pacientu TTP bija < 6 mēneši pēc pirmās izvēles terapijas sākšanas. Sistēmisku pretvēža terapiju pēc pārtraukšanas saņēma 54 % pacientu Cyramza plus FOLFIRI grupā un 56 % pacientu placebo plus FOLFIRI grupā.

Pacientiem Cyramza plus FOLFIRI grupā kopējā dzīvildze statistiski nozīmīgi uzlabojās, salīdzinot ar pacientiem placebo plus FOLFIRI grupā (HR 0,844; 95 % TI: 0,730; 0,976; p = 0,0219). Dzīvildzes mediāna Cyramza plus FOLFIRI grupā bija par 1,6 mēnešiem lielāka: 13,3 mēneši Cyramza plus FOLFIRI grupā un 11,7 mēneši placebo plus FOLFIRI grupā. Pacientiem Cyramza plus FOLFIRI grupā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija statistiski nozīmīgi lielāka nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus FOLFIRI (HR 0,793; 95 % TI: 0,697; 0,903; p = 0,0005). Cyramza plus FOLFIRI grupā PFS mediāna bija par 1,2 mēnešiem lielāka: 5,7 mēneši Cyramza plus FOLFIRI grupā un 4,5 mēneši placebo plus FOLFIRI grupā. Efektivitātes rezultāti parādīti 11. tabulā un 4. un 5. attēlā.

Tika veikta iepriekš paredzēta analīze par OS un PFS atkarībā no stratifikācijas faktoriem. Pacientiem ar KRAS savvaļas tipa audzēju OS HR bija 0,82 (95 % TI: 0,67; 1,0), bet pacientiem ar KRAS mutantu audzēju – 0,89 (95 % TI: 0,73; 1,09). Pacientiem ar TTP ≥ 6 mēneši pēc pirmās izvēles terapijas sākšanas OS HR bija 0,86 (95 % TI: 0,73; 1,01), bet pacientiem ar TTP < 6 mēneši pēc pirmās izvēles terapijas sākšanas – 0,86 (95 % TI: 0,64; 1,13).

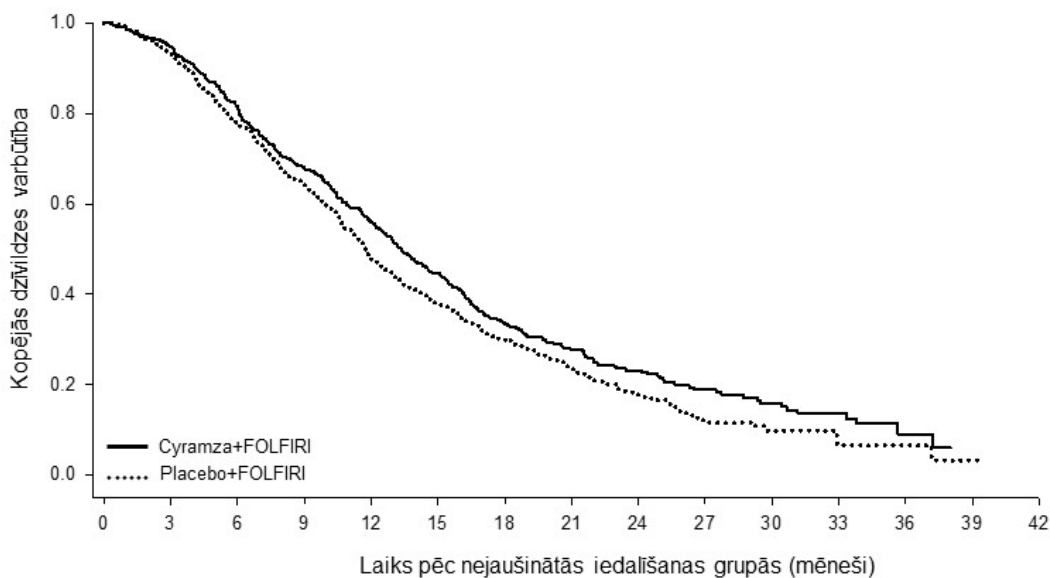
Iepriekš ielānotā apakšgrupu analīze par PFS un OS atkarībā no vecuma (< 65 un ≥ 65 gadi), dzimuma, rases, funkcionālā statusa pēc ECOG (0 vai ≥ 1), skarto orgānu skaita, metastāzēm tikai aknās, primārā audzēja lokalizācijas (lokzarna vai taisnā zarna), karcinoembrionālā antigēna līmeņa (< 200 µg/l, ≥ 200 µg/l) apliecināja, ka Cyramza plus FOLFIRI terapija ir pārāka par placebo plus FOLFIRI. 32 no 33 iepriekš paredzētajām OS apakšgrupu analīzēm par HR bija < 1,0. Viena apakšgrupa, kurā HR > 1, bija pacienti, kam slimība pēc pirmās izvēles bevacizumaba terapijas sākšanas bija progresējusi pēc < 3 mēnešiem (HR 1,02 [95 % TI: 0,68; 1,55]). Šī apakšgrupa ir pacientu grupa, kuriem ir agresīva slimība, kas ir salīdzinoši nejutīga pret pirmās izvēles terapiju. Abās terapijas grupās pacientiem, kuriem radās jebkādas pakāpes neitropēnija, bija lielāka dzīvildze nekā pacientiem, kam neitropēnija neradās. OS mediāna pacientiem ar jebkādas pakāpes neitropēniju ramucirumaba grupā (16,1 mēnesis) bija lielāka nekā placebo grupā (12,6 mēneši). OS mediāna pacientiem, kam neitropēnija neradās, abās grupās bija 10,7 mēneši.

11. tabula. Efektivitātes datu kopsavilkums – ITT populācija

	Cyramza plus FOLFIRI N = 536	Placebo plus FOLFIRI N = 536
Kopējā dzīvildze, mēneši		
Mediāna (95 % TI)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Riska attiecība (95 % TI)	0,84 (0,73; 0,98)	
Stratificēta log-rangu p vērtība	0,022	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mēneši		
Mediāna (95 % TI)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Riska attiecība (95 % TI)	0,79 (0,70; 0,90)	
Stratificēta log-rangu p vērtība	< 0,001	

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls

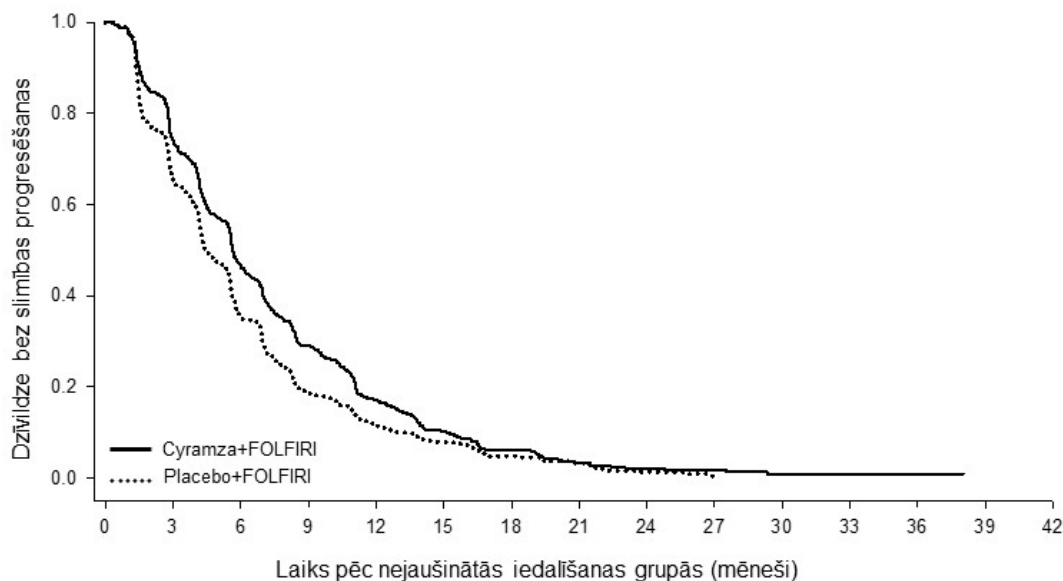
4. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier līknes Cyramza plus FOLFIRI grupā un placebo plus FOLFIRI grupā RAISE pētījumā



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

5. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meier līknes Cyramza plus FOLFIRI grupā un placebo plus FOLFIRI grupā RAISE pētījumā



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

ORR abās terapijas grupās bija līdzīgs (13,4 % ramucirumaba plus FOLFIRI grupā, salīdzinot ar 12,5 % placebo plus FOLFIRI grupā). Slimības kontroles biežums (pilnīga atbildes reakcija un daļēja atbildes reakcija, un stabila slimība) pacientiem ramucirumaba plus FOLFIRI grupā bija skaitliski lielāks nekā placebo plus FOLFIRI grupā (attiecīgi 74,1 %, salīdzinot ar 68,8 %). Veicot EORTC QLQ-C30, pacienti ramucirumaba plus FOLFIRI grupā vairumā skalu ziņoja par pārejošu QoL samazināšanos, salīdzinot ar pacientiem placebo plus FOLFIRI grupā. Pēc pirmā terapijas mēneša abas grupas atšķīrās maz.

NSŠPV

RELAY

RELAY bija globāls, nejaušināts, dubultmaskēts, 3. fāzes pētījums, kurā Cyramza un erlotiniba kombinācija tika salīdzināta ar placebo un erlotiniba kombināciju grupās nejaušināti (1:1) iedalītiem 449 iepriekš neārstētiem pacientiem ar metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV), ja vēža šūnās pētījuma sākumā epidermālā augšanas faktora receptora (*EGFR*) gēnā bija 19. eksona delēcija vai aktivizējošas mutācijas 21. eksonā (L858R). Dalībai pētījumā bija piemēroti pacienti ar *ECOG* funkcionālo stāvokli 0 vai 1. Pacienti ar metastāzēm CNS vai zināmu T790M mutāciju *EGFR* tika izslēgti no dalības pētījumā. Pacienti ar augstu asiņošanas un kardiovaskulāru komplikāciju risku, tajā skaitā pacienti, kuriem 6 mēnešu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā bija bijusi jebkāda arteriāla trombotiska komplikācija, tika izslēgti no dalības pētījumā.

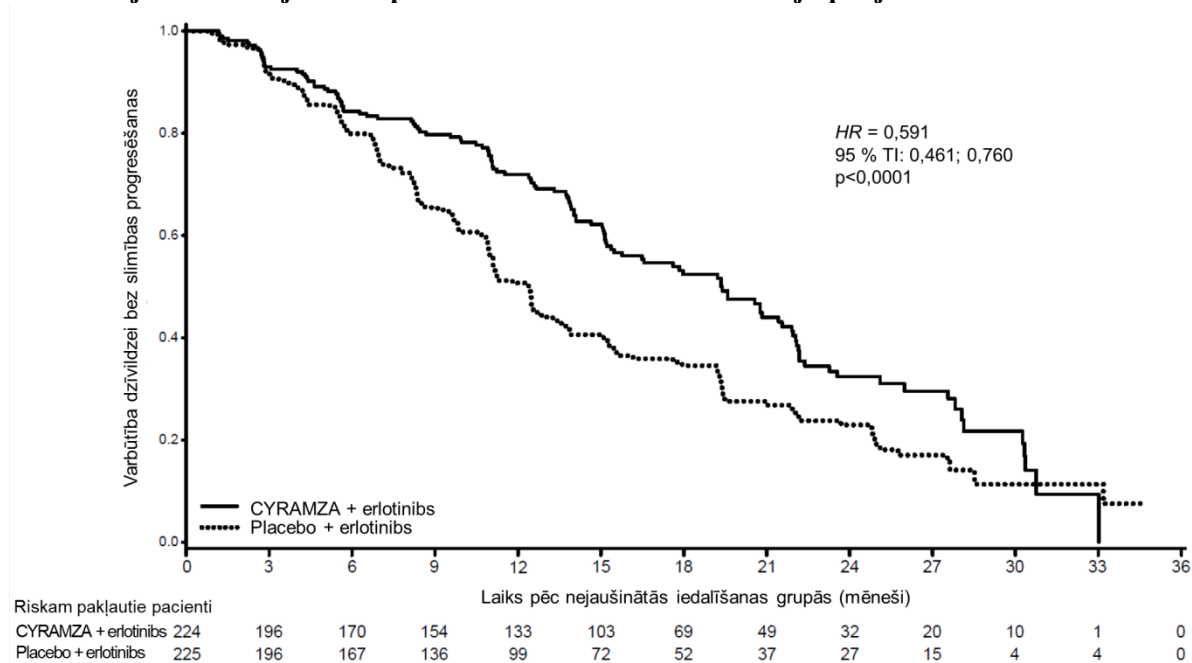
Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji pētījuma grupās bija labi līdzsvaroti. 77 % bija aziāti un 22 % bija baltās rases pārstāvji. Pacientiem, kuri ārstēti ar Cyramza un erlotiniba kombināciju, salīdzinājumā ar placebo un erlotiniba grupas pacientiem statistiski nozīmīgi palielinājās dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS*) (12. tabula). Konsekventi rezultāti tika novēroti visās apakšgrupās, tajā skaitā 19. eksona delēcijas un 21. eksona substitūcijas varianta (L858R), vecuma, rases (baltās rases pacientiem *HR*: 0,618, aziātiem *HR*: 0,638), smēķētāju un nekad nesmēķējušo dalībnieku apakšgrupās. Galīgās *PFS* analīzes laikā kopējās dzīvildzes dati nebija pietiekami (17,6 % no nepieciešamā). *RELAY* efektivitātes rezultāti ir sniegti 12. tabulā un 6. attēlā.

12. tabula. Efektivitātes datu kopsavilkums RELAY pētījumā – ārstēt paredzēto pacientu (ITT) populācija

	Cyramza un erlotiniba kombinācija N = 224	Placebo un erlotiniba kombinācija N = 225
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Notikumu skaits (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediāna – mēneši (95 % TI)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Riska attiecība (95 % TI)	0,591 (0,461; 0,760)	
Stratificētu log-rangu p vērtība	< 0,0001	
Kopējās dzīvildzes starpposma analīze		
Nāves gadījumu skaits (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Mediāna – mēneši (95 % TI)	NS	NS
Riska attiecība (95 % TI)	0,832 (0,532; 1,303)	
Stratificētu log-rangu p vērtība	0,4209	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija)		
Rādītājs – procenti (95 % TI)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
CR, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
PR, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Atbildes reakcijas ilgums		
	N = 171	N = 168
Notikumu skaits (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Mediāna – mēneši (95 % TI)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Riska attiecība (95 % TI)	0,619 (0,477; 0,805)	
Nestratificētu log-rangu p vērtība	0,0003	

Saīsinājumi: TI – ticamības intervāls, NS – nav sasniegts, CR – pilnīga atbildes reakcija (*complete response*), PR – daļēja atbildes reakcija (*partial response*). Lai pārbaudītu OS, tika izmantota hierarhiska statistisko testu procedūra. OS tika statistiski pārbaudīta tikai tad, ja PFS bija nozīmīga. Abi mērķa kritēriji bija pasargāti no I tipa kļūdas ar alfa vērtību.

6. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meier liknes Cyramza un erlotiniba kombinācijai salīdzinājumā ar placebo un erlotiniba kombināciju pētījumā RELAY



REVEL

REVEL pētījums bija nejaušināts, dubultmaskēts Cyramza un docetaksela kombinācijas pētījums salīdzinājumā ar placebo un docetaksela kombināciju; tajā piedalījās 1253 pacienti ar lokāli progresējušu vai metastātisku plakanšūnu vai neplakanšūnu NSŠPV, kam slimība bija progresējusi pēc vienas platīna grupas līdzekļu saturošas ķīmijterapijas vai tās laikā. Primārais mērķa kritērijs bija OS. Pacienti nejaušināti attiecībā 1:1 tika iedalīti grupās ārstēšanai ar Cyramza un docetaksela kombināciju (n = 628) vai placebo un docetaksela kombināciju (n = 625). Nejaušinātā iedalīšana grupās bija stratificēta pēc ģeogrāfiskā reģiona, dzimuma, iepriekšējās balstterapijas un funkcionālā statusa pēc ECOG. Cyramza pa 10 mg/kg vai placebo un docetakselu pa 75 mg/m² ievadīja ar intravenozu infūziju 21 dienu cikla 1. dienā. Pētījuma centros Austrumāzijā docetakselu ievadīja samazinātā devā – pa 60 mg/m² 21 dienas cikla 1. dienā. Pacienti, kuriem nesen bija bijusi būtiska plaušu, gastrointestināla vai pēcoperācijas asiņošana, CNS asiņošanas pazīmes, audzējs bija skāris lielos elpvadus vai asinsvadus vai radusies audzēja kavitācija, un pacienti ar nozīmīgu asiņošanu vai nekontrolētiem trombotiskiem traucējumiem anamnēzē pētījumā netika iekļauti. Arī pacienti, kas saņēma jebkādu antikoagulantu terapiju un/vai pastāvīgi lietoja nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus vai citus antitrombotiskus līdzekļus, kā arī pacienti ar neārstētām, klīniski nestabilām metastāzēm galvas smadzenēs/CNS pētījumā netika iekļauti. Aspirīna lietošana devā līdz 325 mg/dienā bija atļauta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bez eiropēdu rases pārstāvjiem pētījumā bija iekļauts neliels skaits citu rasu pārstāvju, arī melnādainu pacientu (2,6 %). Tāpēc ir maz pieredzes par ramucirumaba un docetaksela kombinācijas lietošanu šādiem pacientiem ar progresējušu NSŠPV, kā arī pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kardiovaskulāru slimību un aptaukošanos.

Pacientu demogrāfiskie un slimības raksturlielumi pētījuma sākumā grupās bija labi līdzsvaroti – vecuma mediāna bija 62 gadi, 67 % pacientu bija vīrieši, 82 % bija eiropēdi, 13 % bija aziāti, funkcionālais stāvoklis pēc ECOG 32 % pacientu bija 0 punkti, 67 % pacientu – 1 punkts, 73 % pacientu bija neplakanšūnu histoloģiskā forma un 26 % bija plakanšūnu histoloģiskā forma. Biežāk iepriekš lietotās zāles bija pemetrekseds (38 %), gemcitabīns (25 %), taksāna grupas līdzeklis (24 %) un bevacizumabs (14 %). 22 % pacientu iepriekš bija saņēmuši balstterapiju. Docetaksela terapijas ilguma mediāna bija 14,1 nedēļa ramucirumaba plus docetaksela grupā (ievadīto infūziju skaita mediāna – 4,0) un 12,0 nedēļas placebo plus docetaksela grupā (ievadīto infūziju skaita mediāna – 4,0).

Pacientiem Cyramza plus docetaksela grupā OS bija statistiski nozīmīgi lielāka nekā pacientiem placebo plus docetaksela grupā (HR 0,857; 95 % TI: 0,751; 0,979; p = 0,024). Dzīvildzes mediāna Cyramza plus docetaksela grupā bija par 1,4 mēnešiem lielāka: 10,5 mēneši Cyramza plus docetaksela grupā un 9,1 mēnesis placebo plus docetaksela grupā. Pacientiem Cyramza plus docetaksela grupā PFS bija statistiski nozīmīgi lielāka nekā pacientiem placebo plus docetaksela grupā (HR 0,762; 95 % TI: 0,677; 0,859; p < 0,001). Cyramza plus docetaksela grupā PFS mediāna bija par 1,5 mēnesi lielāka: 4,5 mēneši Cyramza plus docetaksela grupā un 3 mēneši placebo plus docetaksela grupā. Pacientiem Cyramza plus docetaksela grupā ORR, bija nozīmīgi lielāka nekā pacientiem placebo plus docetaksela grupā (attiecīgi 22,9 % un 13,6 %, p < 0,001). Primārā Dzīves kvalitātes (QoL) analīzē liecināja, ka laiks līdz visu Plaušu vēža simptomu skalas (*Lung Cancer Symptom Scale, LCSS*) punktu skaita samazinājumam terapijas grupās bija līdzīgs.

Svarīgās pacientu apakšgrupās novēroja stabilu PFS un OS uzlabošanu (ramucirumaba plus docetaksela grupa un placebo plus docetaksela grupa). OS apakšgrupu rezultāti bija šādi: neplakanšūnu histoloģiskā forma (HR 0,83; 95 % TI: 0,71; 0,97; OS mediāna [mOS]: attiecīgi 11,1 un 9,7 mēneši) un plakanšūnu histoloģiskā forma (HR 0,88; 95 % TI: 0,69; 1,13; mOS: attiecīgi 9,5 un 8,2 mēneši); pacienti, kam iepriekš veikta balstterapija (HR 0,69; 95 % TI: 0,51; 0,93; mOS: attiecīgi 14,4 un 10,4 mēneši); laiks kopš iepriekšējās terapijas sākšanas < 9 mēneši (HR 0,75; 95 % TI: 0,64; 0,88; mOS: attiecīgi 9,3 un 7,0 mēneši); pacienti vecumā < 65 gadi (HR 0,74, 95 % TI: 0,62; 0,87; mOS: attiecīgi 11,3 un 8,9 mēneši). Pacientiem, kas progresējuša NSŠPV ārstēšanai saņēma ramucirumaba un docetaksela kombināciju un kuru slimība pirms tam bija progresējusi pēc platīna līdzekļu saturošas ķīmijterapijas, tika novērota nosliece uz mazāku efektivitāti, palielinoties vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu). Efektivitātes atšķirības starp terapijas grupām netika novērotas šādās pacientu apakšgrupās: pacienti vecumā ≥ 65 gadi (OS HR 1,10, 95 % TI: 0,89; 1,36; OS mediāna

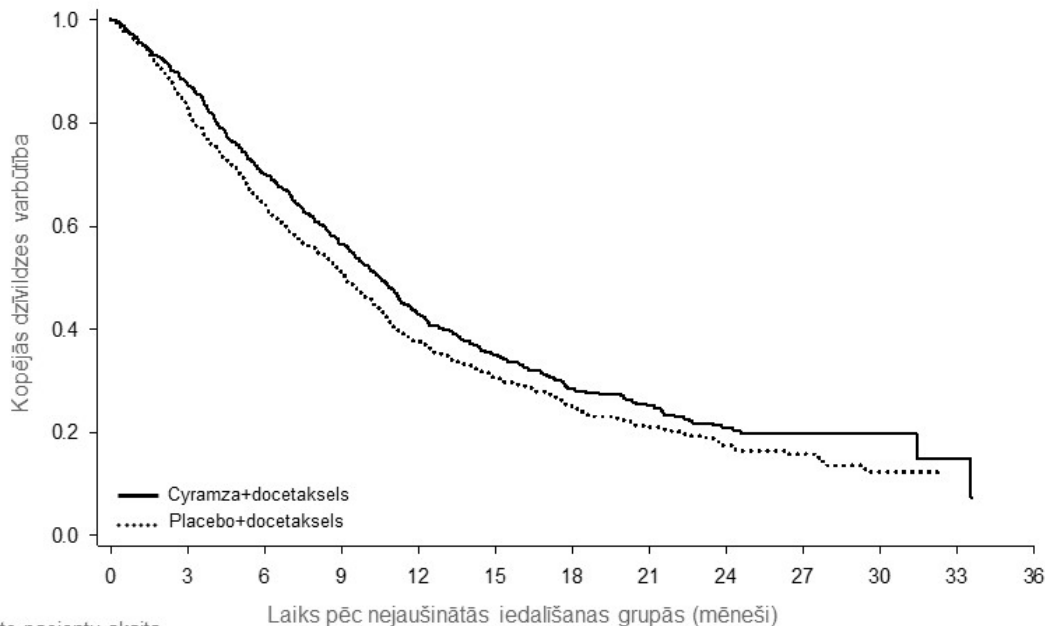
[mOS]: attiecīgi 9,2 un 9,3 mēneši, skatīt 4.4. apakšpunktu), pacienti, kas iepriekš ārstēti ar taksānu grupas līdzekli (HR 0,81; 95 % TI: 0,62; 1,07; mOS: attiecīgi 10,8 un 10,4 mēneši), un pacienti, kam laiks kopš iepriekšējās terapijas sākšanas ≥ 9 mēneši (HR 0,95; 95 % TI: 0,75; 1,2; mOS: attiecīgi 13,7 un 13,3 mēneši). Efektivitātes rezultāti parādīti 13. tabulā.

13. tabula. Kopsavilkums par efektivitātes datiem –ITT populācija

	Cyramza kopā ar docetakselu N = 628	Placebo kopā ar docetakselu N = 625
Kopējā dzīvildze, mēneši		
Mediāna – mēneši (95 % TI)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Riska attiecība (95 % TI)	0,857 (0,751; 0,979)	
Stratificēta log-rangu p vērtība	0,024	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mēneši		
Mediāna (95 % TI)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Riska attiecība (95 % TI)	0,762 (0,677; 0,859)	
Stratificēta log-rangu p vērtība	< 0,001	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (CR + PR)		
Biežums – procenti (95 % TI)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
Stratificēta CMH p vērtība	< 0,001	

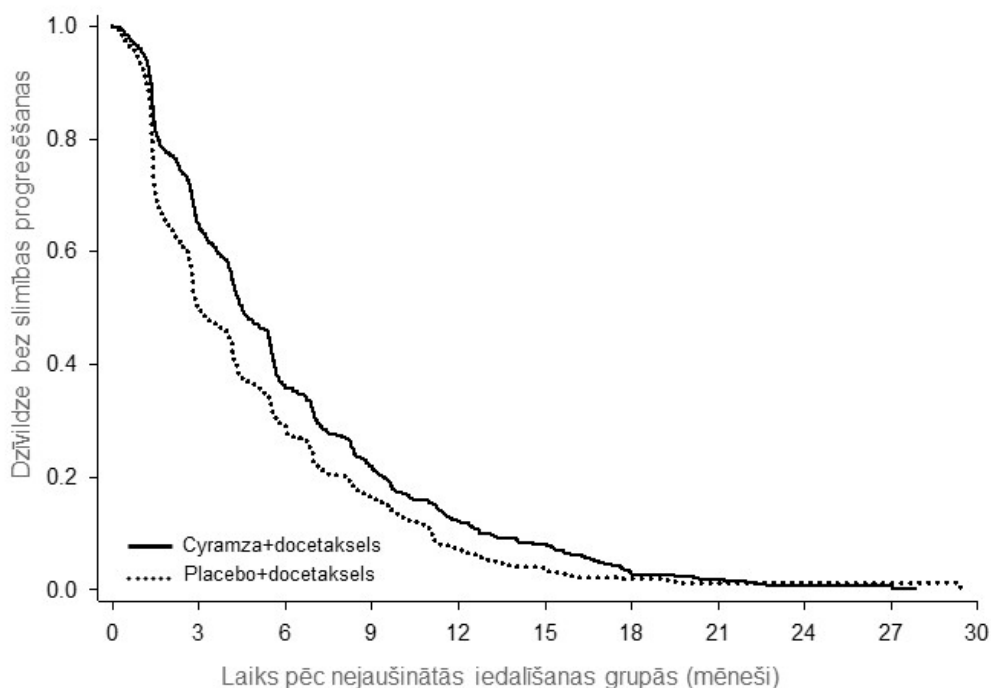
Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls, CR = pilnīga atbildes reakcija, PR = daļēja atbildes reakcija, CMH = *Cochran-Mantel-Haenszel*.

7. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier līknes Cyramza plus docetaksela grupā un placebo plus docetaksela grupā REVEL pētījumā



	Laiks pēc nejaušinātās iedalīšanas grupās (mēneši)												
Riskam pakļauto pacientu skaits	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Cyramza+docetaksels	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
Placebo+docetaksels	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

8. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meier līknes Cyramza plus docetaksela grupā un placebo plus docetaksela grupā REVEL pētījumā



Riskam pakļauto pacientu skaits	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Cyramza+docetaksels	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Placebo+docetaksels	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0

Hepatoceļulāra karcinoma

REACH-2

REACH-2 bija globāls, randomizēts, dubultmaskēts pētījums, kurā Cyramza lietošanu kopā ar LBT salīdzināja ar placebo lietošanu kopā ar LBT, attiecībā 2:1 randomizējot 292 pacientus ar HCK, kuriem iekļaušanas brīdī pētījumā AFP līmenis serumā bija ≥ 400 ng/ml. Pētījumā iekļautajiem pacientiem slimība bija progresējusi iepriekš lietotās sorafeniba terapijas laikā vai pēc tās vai arī viņiem bija sorafeniba nepanesamība. Pētījumam piemēroti bija pacienti ar A pakāpes slimību pēc *Child Pugh* klasifikācijas (punktu skaits < 7), kreatinīna klīrensu ≥ 60 ml/min un funkcionālo spēju vērtējumu pēc ECOG kritērijiem 0 vai 1. Pacienti atbilda B pakāpei pēc Barselonas klīniskās aknu vēža (*BCLC; Barcelona Clinic Liver Cancer*) klasifikācijas un vairs nebija ārstējami ar lokāli reģionālu terapiju, vai arī atbilda C pakāpei pēc *BCLC* klasifikācijas. Pētījumā neiekļāva pacientus, kuriem bija metastāzes galvas smadzenēs, leptomeningeāla slimība, nekontrolēta muguras smadzeņu kompresija, aknu encefalopātija vai klīniski nozīmīgs ascīts šobrīd vai anamnēzē, smaga asiņošana no varikozi paplašinātām vēnām 3 mēnešu laikā pirms ārstēšanas vai arī varikozi paplašinātas kuņģa vai barības vada vēnas ar lielu asiņošanas risku. Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze. Nepieciešamo AFP pieauguma robežvērtību iekļaušanas brīdī pētījumā REACH-2 pētījumam noteica, pamatojoties uz dzīvildzes rezultātiem iepriekš definētā apakšgrupā un REACH pētniecisko analīzi, iepriekš pabeigtu, atbalstošu III fāzes klīnisko pētījumu ar 565 HCK slimniekiem, kuri attiecībā 1:1 bija randomizēti vai nu Cyramza un LBT, vai placebo un LBT lietošanai un kuriem slimība bija progresējusi iepriekš veiktās sorafeniba terapijas laikā vai pēc tās.

REACH-2 pētījumā sākotnējais pacientu demogrāfiskais raksturojums un slimības iezīmes grupās kopumā bija līdzsvarotas, izņemot AFP, kura līmenis placebo grupā bija zemāks. Ar Cyramza ārstētajiem pacientiem konstatēja statistiski ticamu OS uzlabošanu, salīdzinot ar placebo (14. tabula). Galveno efektivitātes iznākumu REACH-2 pētījumā apliecināja statistiski ticama dzīvildzes bez slimības progresēšanas uzlabošanās ar Cyramza ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo ārstētajiem pacientiem. Relatīvā Cyramza lietošanas terapeitiskā ietekme (vērtējot pēc HR) salīdzinājumā ar placebo kopumā apakšgrupās bija konsekventa neatkarīgi no vecuma, rases, slimības etioloģijas un sorafeniba lietošanas pārtraukšanas iemesla (progresējoša slimība salīdzinājumā ar

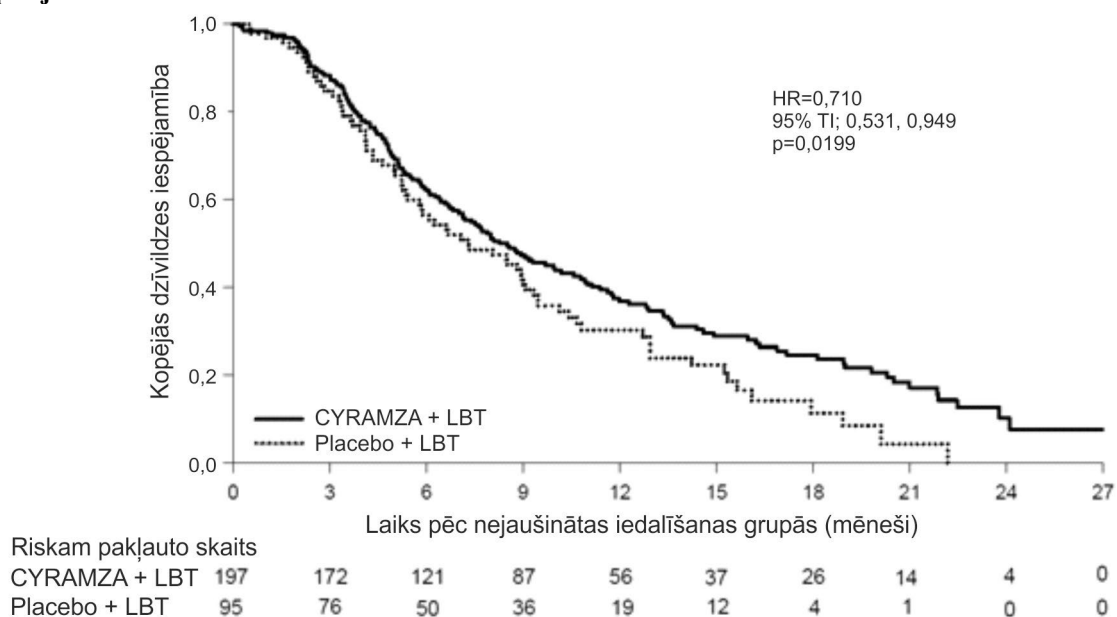
nepanesamību). REACH-2 pētījumā ramucirumabam novēroja nozīmīgu saistību starp kopējo iedarbību un efektivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu). REACH-2 pētījuma efektivitātes rezultāti ir norādīti 14. tabulā un 9. attēlā.

14. tabula. REACH-2 pētījuma efektivitātes datu kopsavilkums - ārstēt paredzēto pacientu (ITT; *Intent to treat*) populācija

	Cyramza N = 197	Placebo N = 95
Kopējā dzīvildze, mēneši		
Mediāna (95 % TI)	8,51 (7,00, 10,58)	7,29 (5,42, 9,07)
Riska attiecība (95 % TI)	0,710 (0,531, 0,949)	
Stratificēta log-rangu p vērtība	0,0199	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mēneši		
Mediāna (95 % TI)	2,83 (2,76, 4,11)	1,61 (1,45, 2,69)
Riska attiecība (95 % TI)	0,452 (0,339, 0,603)	
Stratificēta log-rangu p vērtība	< 0,0001	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (CR + PR)		
ORR% (95 % TI)	4,6 (1,7, 7,5)	1,1 (0,0, 3,1)
p vērtība	0,1697	

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls, CR = pilnīga atbildes reakcija, ORR = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs un PR = daļēja atbildes reakcija.

9. attēls. Cyramza kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier līknes salīdzinājumā ar placebo REACH-2 pētījumā



Pacienti ar funkcionālo stāvokli (FS) ≥ 2 atbilstoši ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) klasifikācijai

Pacienti, kuru vērtējums ECOG skalā bija ≥ 2 , pivotālajos pētījumos visām indikācijām netika iekļauti, tādēļ Cyramza drošums un efektivitāte šajā pacientu grupā nav zināma.

Imūngenitāte

Divos 3. fāzes pētījumos RAINBOW un REGARD daudzos laika punktos pacientiem tika noteiktas anti-zāļu antivielas (AZA). Paraugi tika iegūti no 956 pacientiem: 527 pacientiem, kas saņēmuši ramucirumabu, un 429 pacientiem kontroles grupā. AZA bija radušās vienpadsmit (2,2 %) ramucirumaba lietotāju un diviem (0,5 %) pacientu kontroles grupā. Nevienam pacientam, kam bija

AZA, neradās ISR. Nevienam pacientam nebija neitralizējošas antivielas pret ramucirumabu. Dati nav pietiekami, lai izvērtētu AZA ietekmi uz ramucirumaba efektivitāti un drošumu.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Cyramza pētījumu rezultātus visās pediātriskās populācijas apakšgrupās par kuņģa adenokarcinomu, lokzarnas un taisnās zarnas adenokarcinomu, plaušu karcinomu un aknu vēzi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā). Monoterapijas veidā lietota ramucirumaba drošums un farmakokinētika (FK) ir vērtēta nemaskētā 1. fāzes daudzcentru pētījumā I4T-MC-JVDA ar pediātriskiem pacientiem un gados jauniem pieaugušiem pacientiem vecumā no 1 līdz 21 gadam, lai noteiktu otrās fāzes pētījumā lietojamo ieteicamo devu (RP2D). Pētījumam bija divas daļas. A daļā 23 pacientiem, kuriem bija recidivējoši vai refraktāri audzēji ārpus CNS, ik pēc divām nedēļām 60 minūšu laikā tika ievadītas 8 mg/kg vai 12 mg/kg ramucirumaba devas. Maksimālā panesamā deva netika sasniegta. Tika noteikts, ka RP2D ir 12 mg/kg ik pēc divām nedēļām. B daļā ramucirumaba RP2D tika ievadīta sešiem pacientiem ar recidivējošiem vai refraktāriem CNS audzējiem, lai novērtētu panesamību šajā populācijā. Ne A, ne B daļā audzēja atbildreakcija netika novērota.

Ramucirumaba efektivitāte un drošums kombinācijā ar gemcitabīnu un docetakselu, salīdzinot ar gemcitabīnu un docetakselu atsevišķi, tika novērtēts randomizētā, daudzcentru, globālā 2. fāzes pētījumā J1S-MC-JV02 (JV02), kurā piedalījās 23 pediātriskie pacienti un jauni pieaugušie vecumā no 36 mēnešiem līdz 29 gadiem ar recidivējušu, atkārtotu vai progresējošu sinoviālu sarkomu (SS). Randomizētais iedalījums grupās (attiecībā 2:1) tika stratificēts pēc slimības stadijas recidīva laikā (metastātiska vai lokāli progresējoša slimība). Pētījums tika pārtraukts, neveicot formālu primārā mērķa kritērija *PFS* analīzi, jo starpposma nelietderības analīzē pētījumā JV02 netika sasniegta iepriekš definētā 60 % pārliecība par terapijas pārākumu (SS gadījumā *PFS HR* mazāks par 1). Eksperimentālajā grupā tika novērota viena daļēja atbildes reakcija un netika novērota pilnīga atbildes reakcija. Kontroles grupā netika novērota ne pilnīga, ne daļēja atbildes reakcija.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc ramucirumaba lietošanas monoterapijā, izmantojot devu shēmu pa 8 mg/kg ik pēc 2 nedēļām, progresējoša kuņģa vēža slimnieku serumā ramucirumaba C_{min} ģeometriskais vidējais pirms ramucirumaba kā vienīgā līdzekļa ceturtais un septītās devas ievadīšanas progresējoša kuņģa vēža slimnieku serumā bija attiecīgi 49,5 µg/ml (intervāls no 6,3 līdz 228 µg/ml) un 74,4 µg/ml (intervāls no 13,8 līdz 234 µg/ml). HCK slimnieku serumā ramucirumaba C_{min} ģeometriskais vidējais pirms ramucirumaba otrās, ceturtais un septītās devas ievadīšanas bija attiecīgi 23,5 µg/ml (intervāls no 2,9 līdz 76,5 µg/ml), 44,1 µg/ml (intervāls no 4,2 līdz 137 µg/ml) un 60,2 µg/ml (intervāls no 18,3 līdz 123 µg/ml),

Pēc ramucirumaba dozēšanas pa 8 mg/kg ik pēc 2 nedēļām kombinācijā ar FOLFIRI tā C_{min} ģeometriskais vidējais serumā pacientiem ar mCRC pirms trešās un pirms piektās devas bija attiecīgi 46,3 µg/ml (diapazons: no 7,7 līdz 119 µg/ml) un 65,1 µg/ml (diapazons: no 14,5 līdz 205 µg/ml).

Pēc ramucirumaba lietošanas pa 10 mg/kg ik pēc 3 nedēļām kombinācijā ar docetakselu pacientiem ar NSŠPV pirms trešās un piektās devas ievadīšanas ģeometriskā vidējā ramucirumaba C_{min} serumā bija attiecīgi 28,3 µg/ml (diapazons: no 2,5 līdz 108 µg/ml) un 38,4 µg/ml (diapazons: no 3,1 līdz 128 µg/ml).

Pēc ramucirumaba lietošanas devu shēmā 10 mg/kg ik pēc 2 nedēļām kombinācijā ar erlotinibu pacientiem ar NSŠPV pirms ceturtais un septītās devas ievadīšanas ramucirumaba ģeometriskā vidējā C_{min} serumā bija attiecīgi 68,5 µg/ml (diapazons: no 20,3 līdz 142 µg/ml) un 85,7 µg/ml (diapazons: no 36,0 līdz 197 µg/ml).

Uzsūkšanās

Cyramza tiek ievadīts intravenozās infūzijas veidā. Pētījumi par citiem ievadīšanas veidiem nav veikti.

Izkliede

Pamatojoties uz populāciju farmakokinētikas pieeju (PopFK), vidējais (variācijas koeficients % [CV%]) ramucirumaba līdzsvara izkļiedes tilpums bija 5,4 l (15 %).

Biotransformācija

Ramucirumaba metabolisms nav pētīts. Antivielas parasti tiek izvadītas ar katabolisma palīdzību.

Eliminācija

Pamatojoties uz PopFK, ramucirumaba vidējais (CV%) klīrenss bija 0,015 l/stundā (30 %) un vidējais eliminācijas pusperiods bija 14 dienas (20 %).

Atkarība no laika un devas

Ramucirumaba farmakokinētikā devu intervālā no 6 mg/kg līdz 20 mg/kg nebija skaidras novirzes no tiešas proporcionalitātes devai. Ramucirumaba devu ievadot ik pēc 2 nedēļām, novērotā uzkrāšanās (akumulācijas) attiecība bija 1,5. Pamatojoties uz simulācijām PopFK modeli, līdzsvara stāvoklis tiks sasniegts līdz sestajai devai.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz PopFK, ramucirumaba kopējā iedarbība pacientiem vecumā ≥ 65 gadiem neatšķīrās no tā iedarbības pacientiem vecumā < 65 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Formāli pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz ramucirumaba farmakokinētiku nav veikti. Pamatojoties uz PopFK, pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [CrCl] $\text{no } \geq 60 \text{ līdz } < 90 \text{ ml/min}$), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl $\text{no } \geq 30 \text{ līdz } < 60 \text{ ml/min}$) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl $\text{no } 15 \text{ līdz } 29 \text{ ml/min}$) ramucirumaba kopējā iedarbība bija līdzīga tā kopējai iedarbībai pacientiem ar normālu nieru darbību (CrCl $\geq 90 \text{ ml/min}$).

Aknu funkciju traucējumi

Formāli pētījumi par aknu funkciju traucējumu ietekmi uz ramucirumaba farmakokinētiku nav veikti. Pamatojoties uz PopFK, pacientiem ar viegliem aknu funkciju traucējumiem (kopējais bilirubīns 1,0 - 1,5 reizes lielāks par normas augšējo robežu (NAR) un jebkāds ASAT vai kopējais bilirubīns $\leq 1,0 \text{ NAR}$, un ASAT līmenis $> \text{NAR}$) vai vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem (kopējais bilirubīns $> 1,5 - 3,0 \text{ NAR}$ un jebkāds ASAT līmenis) ramucirumaba kopējā iedarbība bija līdzīga tā kopējai iedarbībai pacientiem ar normālām aknu funkcijām (kopējais bilirubīns un ASAT $\leq \text{NAR}$). Pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem (kopējais bilirubīns $> 3,0 \text{ NAR}$ un jebkāds ASAT līmenis) ramucirumaba darbība nav pētīta.

Pediātriskā populācija

Ramucirumaba kopējā iedarbība bērniem un gados jauniem pieaugušajiem (> 12 mēnešus veciem bērniem un < 21 gadu veciem pieaugušajiem), kuriem bija refraktāri norobežoti audzēji, arī audzēji CNS, pēc vienreizēju vai atkārtotu 8 mg/kg vai 12 mg/kg devu ievadīšanas bija līdzīga kā pieaugušiem pacientiem, turklāt ramucirumaba kopējā iedarbība pēc 12 mg/kg devu ievadīšanas > 12 mēnešu līdz < 21 gada vecuma diapazonā bija līdzīga.

Citas īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz PopFK, tika atklāts, ka ramucirumaba farmakokinētiku neietekmē šādi kovariantie faktori: vecums, dzimums, rase, albumīna līmenis. Šie un citi pētītie faktori ramucirumaba iedarbību ietekmēja par $< 20\%$. Ķermeņa masu uzskata par nozīmīgu ramucirumaba farmakokinētikas kovarianti, kas palīdz noteikt devu atbilstoši ķermeņa masai.

Kopējās iedarbības un atbildes reakcijas saistība

Efektivitāte

Kopējās iedarbības-atbildes reakcijas analīze liecināja, ka ramucirumaba efektivitāte pivotālos pētījumos bija korelatīvi saistīta ar ramucirumaba kopējo iedarbību. Efektivitāte, to nosakot pēc OS palielināšanās, bija saistīta ar pieaugošu ramucirumaba kopējās iedarbības intervālu, kāds tika panākts, ramucirumabu ievadot pa 8 mg/kg ik pēc 2 nedēļām un pa 10 mg/kg ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi, NSSPV, kas progresējis pēc ķīmijterapijas ar platīnu saturošu līdzekli, un mCRC arī PFS uzlabošanās bija saistīta ar palielinātu ramucirumaba kopējo iedarbību.

REACH-2 pētījumā HCK gadījumā tika novērota būtiska ramucirumaba kopējās iedarbības un atbildes reakcijas saistība, kas liecināja, ka OS uzlabojums salīdzinājumā ar placebo bija vērojams tikai pacientiem ar kopējo iedarbību virs mediānas vērtības, un šāda kopējās iedarbības un atbildes reakcijas saistība saglabājās arī pēc mēģinājumiem veikt korekciju atbilstoši citiem prognostiskajiem faktoriem. Ārstēšanas ietekmi uz PFS novēroja visiem iedarbības līmeņiem, ko rada ramucirumaba lietošana pa 8 mg/kg ik pēc 2 nedēļām. Šāda saistība netika novērota NSSPV RELAY pētījumā, kurā ik pēc 2 nedēļām ievadīja 10 mg/kg ramucirumaba kopā ar erlotinību.

Drošums

RAINBOW pētījumā, palielinoties ramucirumaba kopējai iedarbībai, palielinājās ≥ 3 . pakāpes hipertensijas, neitropēnijas un leukopēnijas rašanās biežums.

RAISE pētījumā, palielinoties ramucirumaba kopējai iedarbībai, palielinājās ≥ 3 . pakāpes neitropēnijas rašanās biežums.

RELAY pētījumā neatklāja kopējās iedarbības saistību ar drošumu attiecībā uz izvēlētiem drošuma mērķa kritērijiem, tajā skaitā ≥ 3 . pakāpes hipertensiju, caureju, proteīnūriju un aknes tipa dermatītu.

REVEL pētījumā, palielinoties ramucirumaba kopējai iedarbībai, palielinājās ≥ 3 . pakāpes febrilas neitropēnijas un hipertensijas rašanās biežums.

REACH-2 un REACH pētījumu apvienotajos datos (pacientiem ar alfa fetoproteīna līmeni ≥ 400 ng/ml) ≥ 3 . pakāpes hipertensijas sastopamība lielākas ramucirumaba kopējās iedarbības gadījumā bija palielināta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ramucirumaba iespējamās kancerogenitātes vai genotoksicitātes noskaidrošanai pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar makaka sugas pētiķiem atklātie mērķa orgāni bija nieres (glomerulonefrīts), kauli (epifizeālās augšanas plātnišu sabiezēšana un patoloģiska endohondrāla pārkaulošanās) un sievišķie dzimumorgāni (samazināta olnīcu un dzemdes masa). Vairākos orgānos tika novērots minimālas pakāpes iekaisums un/vai mononukleāro šūnu infiltrācija.

Ramucirumaba reproduktīvās toksicitātes pētījumi nav veikti, taču dzīvnieku modeļos angioģenēze, VEGF un VEGF 2. tipa receptors ir saistīts ar nozīmīgiem sieviešu reprodukcijas, embrija un augļa attīstības un postnatālās attīstības aspektiem. Pamatojoties uz ramucirumaba darbības mehānismu, ir ticams, ka dzīvniekiem ramucirumabs nomāks angioģenēzi un nevēlami ietekmēs fertilitāti (ovulāciju), placentas attīstību, augļa attīstību un postnatālo attīstību.

Vienreiz lietota ramucirumaba deva neizraisīja brūču dzīšanas traucējumus mērķa pilna biezuma iegriezuma modelī.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna monohidrohlorīds
Nātrija hlorīds
Glicīns (E640)
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Cyramza nedrīkst ievadīt vai sajaukt (lietot maisījumā) ar glikozes šķīdumiem.
Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
3 gadi.

Pēc atšķaidīšanas
Sagatavojoņi atbilstoši norādījumiem, Cyramza šķīdums infūzijai nesatur pretmikrobu konservantus.

Cyramza ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā, ja tas pagatavots nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām, ir pierādīta 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai 4 stundas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek ievadīts nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi lietošanas laikā pirms ievadīšanas ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, ja šķīduma pagatavošana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml šķīduma flakonā (I tipa stikls) ar hlorobutilgumijas aizbāzni, alumīnija valcējumu un polipropilēna vāciņu.
50 ml šķīduma flakonā (I tipa stikls) ar hlorobutilgumijas aizbāzni, alumīnija valcējumu un polipropilēna vāciņu.

Iepakojumā viens 10 ml flakons.
Iepakojumā divi 10 ml flakoni.
Iepakojumā viens 50 ml flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakonu nedrīkst kratīt.

Infūziju šķīdums jāpagatavo, izmantojot aseptiskas darba metodes, lai nodrošinātu pagatavotā šķīduma sterilitāti.

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Pirms atšķaidīšanas pārbaudiet, vai flakona saturā nav daļiņu vai krāsas maiņas (koncentrātam infūziju šķīduma pagatavošanai ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam un bezkrāsainam līdz nedaudz iedzeltenam bez redzamām daļiņām). Ja novērojat daļiņas vai krāsas izmaiņas, flakonu izmetiet.

Aprēķiniet infūziju šķīduma pagatavošanai nepieciešamo ramucirumaba devu un tilpumu. Flakonos ir vai nu 100 mg, vai arī 500 mg ramucirumaba 10 mg/ml šķīduma formā. Atšķaidīšanai izmantojiet tikai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Ja izmantojat jau uzpildītu tvertni intravenozām infūzijām

Pamatojoties uz aprēķināto ramucirumaba tilpumu, no jau uzpildītas 250 ml intravenozās tvertnes atvelciet atbilstošu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma tilpumu. Aseptiski pārnesiet aprēķināto ramucirumaba tilpumu intravenozajā tvertnē. Galīgajam kopējam tilpumam tvertnē ir jābūt 250 ml. Tvertne ir uzmanīgi jāapgriež, lai nodrošinātu atbilstošu šķīdumu sajaukšanos. Šķīdumu infūzijām nedrīkst sasaldēt vai sakratīt. Ramucirumabu nedrīkst atšķaidīt ar citiem šķīdumiem vai ievadīt infūzijā kopā ar citiem elektrolītiem vai zālēm.

Ja izmantojat tukšu tvertni intravenozām infūzijām

Aseptiski pārnesiet aprēķināto ramucirumaba tilpumu tukšā tvertnē intravenozām infūzijām. Tvertnē pievienojiet pietiekamu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tā, lai kopējais tilpums būtu 250 ml. Tvertne ir uzmanīgi jāapgriež, lai nodrošinātu atbilstošu šķīdumu sajaukšanos. Šķīdumu infūzijām nedrīkst sasaldēt vai sakratīt. Ramucirumabu nedrīkst atšķaidīt ar citiem šķīdumiem vai ievadīt infūzijā kopā ar citiem elektrolītiem vai zālēm.

Pirms ievadīšanas ir jāpārbauda, vai parenterāli lietojamās zālēs nav daļiņu. Ja novērojat daļiņas, šķīdums infūzijām ir jāiznīcina.

Iznīciniet visu neizlietoto, flakonā atlikušo ramucirumaba daļu, jo zāles nesatur pretmikrobu konservantus.

Ievadiet ar infūzijas sūkni. Infūzijai ir jāizmanto atsevišķa infūzijas līnija ar proteīnos nodalošu 0,22 mikronu filtru, un infūzijas beigās sistēma ir jāizskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/957/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2014. gada 19. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 26. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Īrija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Francija

Zāļu drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda par attiecīgās sērijas izlaidi atbildīgā ražotāja nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucēs datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE - 10 ml flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cyramza 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ramucirumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 10 mg ramucirumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna monohlorīds, nātrija hlorīds, glicīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

100 mg/10 ml

1 flakons

2 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nesakratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/957/001 - 1 flakons pa 10 ml.

EU/1/14/957/002 - 2 flakoni pa 10 ml.

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE – 10 ml flakons**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Cyramza 10 mg/ml sterils koncentrāts
ramucirumabum
IV lietošanai pēc atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/10 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE - 50 ml flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cyramza 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ramucirumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml koncentrāta satur 10 mg ramucirumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna monohlorīds, nātrija hlorīds, glicīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

500 mg/50 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nesakrafīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/957/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE – 50 ml flakons**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Cyramza 10 mg/ml sterils koncentrāts
ramucirumabum
IV lietošanai pēc atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg/50 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Cyramza 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ramucirumabum

Pirms Jums sāk ievadīt šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cyramza un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jums tiek ievadīta Cyramza
3. Kā Cyramza Jums tiks ievadīta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cyramza
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cyramza un kādam nolūkam to lieto

Cyramza ir zāles, ko lieto vēža ārstēšanai, tās satur aktīvo vielu ramucirumabu, kas ir monoklonālās antivielas. Tās ir īpašas olbaltumvielas, kas var atpazīt un pievienoties citai olbaltumvielai, kas atrodas uz asinsvadiem un tās nosaukums ir 'VEGF (asinsvadu endotēlija augšanas faktora) 2. tipa receptors'. Šis receptors ir nepieciešams jaunu asinsvadu veidošanai. Vēža attīstībai ir nepieciešama jaunu asinsvadu veidošanās. Pievienojoties 'VEGF 2. tipa receptoram' un bloķējot to, zāles izslēdz vēža šūnu asins apgādes iespējas.

Cyramza var lietot kombinācijā ar paklitakselu, citām pretvēža zālēm, progresējoša kuņģa vēža (vai vēža pārejā no barības vada uz kuņģi) ārstēšanai pieaugušajiem, kuru slimība ir progresējusi pēc terapijas ar citiem pretvēža līdzekļiem.

Cyramza lieto progresējoša kuņģa vēža (vai vēža pārejā no barības vada uz kuņģi) ārstēšanai pieaugušajiem, kuru slimība ir progresējusi pēc terapijas ar citiem pretvēža līdzekļiem un kuriem Cyramza kombinācija ar paklitakselu nav piemērota.

Cyramza lieto progresējoša lokzarnas vai taisnās zarnas (resnās zarnas daļas) vēža ārstēšanai pieaugušajiem. To lieto kopā ar citām zālēm, ko sauc par 'FOLFIRI ķīmijterapiju' un kas ietver 5-fluoruracilu, folīnskābi un irinotekānu.

Cyramza kombinācijā ar citām pretvēža zālēm – erlotinibu – kā pirmās izvēles terapiju lieto progresējuša nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja vēža šūnās ir noteiktas izmaiņas (mutācijas) epidermālā augšanas faktora receptora gēnā.

Cyramza kombinācijā ar citām pretvēža zālēm – docetakselu – lieto progresējuša plaušu vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru slimība pastiprinājusies pēc ārstēšanas ar pretvēža zālēm.

Cyramza lieto, lai ārstētu progresējušu vai neoperējamu aknu vēzi pieaugušajiem, kuri iepriekš ārstēti ar citām pretvēža zālēm (sorafenibu) un kuriem ir paaugstināts specifiskas olbaltumvielas (alfa fetoproteīna) līmenis asinīs.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums tiek ievadīta Cyramza

Cyramza Jums nedrīkst ievadīt šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret ramucirumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja rentgenuzņēmumā redzams, ka plaušu vēzīm ir dobums vai caurums vai ka plaušu vēzis ir tuvu lielajiem asinsvadiem.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jums tiek ievadīta Cyramza, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums:

- jebkāda saslimšana, kas palielina asiņošanas risku. Tāpat pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkādas zāles, kas var palielināt asiņošanas risku vai ietekmē asinsreci. Šādos gadījumos ārsts Jums regulāri veiks asins analīzes, lai kontrolētu asiņošanas risku;
- ir aknu vēzis un iepriekš ir bijusi asiņošana no paplašinātām barības vada vēnām vai ir augsts asinsspiediens portālajā vēnā, pa kuru asinis no zarnām un liesas plūst uz aknām;
- ir plaušu vēzis un nesen ir bijusi asiņošana plaušā (koši sarkanu asiņu atklepošana) vai regulāri lietojat nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus vai zāles, kas ietekmē asinsreci;
- ir augsts asinsspiediens. Cyramza var palielināt augsta asinsspiediena rašanās biežumu. Ārsts pārliecināsies, ka tad, ja Jums jau ir augsts asinsspiediens, pirms Cyramza ievadīšanas sākšanas tiks panākta tā kontrole. Cyramza ievadīšanas laikā ārsts arī kontrolēs Jūsu asinsspiedienu un pēc vajadzības pielāgos Jūsu antihipertensīvo zāļu lietošanu. Cyramza ievadīšanu var nākties uz laiku pārtraukt, līdz tiek panākta asinsspiediena kontrole ar zāļu palīdzību, vai pārtraukt pavisam, ja asinsspiedienu nav iespējams atbilstoši kontrolēt;
- ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienīgā;
- ir iepļānota ķirurģiska procedūra, nesen ir bijusi ķirurģiska procedūra vai pēc ķirurģiskas procedūras ir pasliktināta brūču dzīšana. Cyramza var palielināt brūču dzīšanas traucējumu risku. Jums nedrīkst ievadīt Cyramza vismaz 4 nedēļas pirms iepļānotas ķirurģiskas procedūras, un Jūsu ārsts lems, kad atsākt zāļu ievadīšanu. Ja ārstēšanas laikā Jums ir slikti dzīstoša brūce, Cyramza ievadīšana tiks pārtraukta, līdz brūce būs pilnīgi sadzījusī;
- ir smaga aknu slimība ('ciroze') un ar to saistītie sarežģījumi, piemēram, pārmērīga šķidrums uzkrāšanās vēdera dobumā ('ascīts'). Ārsts ar Jums pārrunās, vai šo zāļu lietošanas sniegtais iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamos riskus. Ja Jums ir aknu vēzis, ārsts novēros, vai Jums nerodas apjukuma un/vai dezorientācijas pazīmes un simptomi saistībā ar hroniskiem aknu darbības traucējumiem, un pārtrauks ārstēšanu ar Cyramza, ja Jums radīsies šīs pazīmes un simptomi;
- ir smagi nieru darbības traucējumi. Datu par drošu Cyramza lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir maz.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Cyramza **lietošanas laikā vai jebkurā laikā pēc tās** uz Jums attiecas kāds no sekojošiem nosacījumiem (vai neesat par to pārliecināts):

- **Artēriju nosprostojums ar trombu** ('arteriāls trombolisks sarežģījums'): Cyramza var izraisīt trombu veidošanos artērijās. Trombi artērijās var izraisīt nopietnus sarežģījumus, tai skaitā miokarda infarktu vai insultu. Miokarda infarkta simptomi var būt sāpes vai smaguma sajūta krūškurvī. Insulta simptomi var būt pēkšņa rokas, kājas un sejas nejutība vai vājums, apjukums, apgrūtināta runas spēja vai apgrūtināta spēja saprast citus cilvēkus,

pēkšņas grūtības staigāt vai līdzsvara vai koordinācijas zudums vai pēkšņš reibonis. Ja Jums artērijās izveidosies trombs, Cyramza lietošana Jums tiks pārtraukta pavisam.

- **Caurums kuņģa un zarnu traktā** ("kuņģa un zarnu trakta perforācija"): Cyramza var palielināt cauruma kuņģa un zarnu trakta sienā izveidošanās risku. Tās simptomi ir smagas sāpes vēderā, slikta dūša (vemšana), drudzis vai drebuļi. Ja Jums radīsies caurums kuņģa un zarnu trakta sienā, Cyramza lietošana Jums tiks pārtraukta pavisam.
- **Smaga asiņošana**: Cyramza var palielināt smagas asiņošanas risku. Tās simptomi var būt šādi: ārkārtējs nogurums, vājums, reibonis vai fēču krāsas izmaiņas. Ja Jums radīsies smaga asiņošana, Cyramza lietošana Jums tiks pārtraukta pavisam.
- **Ar infūziju saistīta reakcija**: Lietošanas laikā var rasties ar infūziju saistītas reakcijas, jo Cyramza tiek ievadīta intravenozi ar pilienu sistēmas palīdzību (skatīt 3. punktu). Ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai infūzijas laikā Jums nerodas nevēlamas blakusparādības. Tās simptomi var būt palielināts muskuļu saspringums, muguras sāpes, sāpes un/vai savelkoša sajūta krūšu kurvī, drebuļi, sarkšana/karstuma viļņi, apgrūtināta elpošana, sēkšana un roku vai kāju tirpšana vai nejutība. Smagos gadījumos simptomi var būt elpošanas dekompensācija, ko izraisa elpceļu sašaurināšanās, paātrināta sirdsdarbība un ģībonis. Ja Jums radīsies smaga ar infūziju saistīta reakcija, Cyramza lietošana Jums tiks pārtraukta pavisam.
- **Reta, bet nopietna smadzeņu patoloģija**, ko sauc par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu jeb PRES (*posterior reversible encephalopathy syndrome*). Cyramza var palielināt šīs smadzeņu patoloģijas rašanās risku. Iespējamie simptomi ir krampji, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, aklums vai apziņas traucējumi kopā ar augstu asinsspiedienu vai bez tā. Ja Jums radīsies šī patoloģija, Cyramza lietošana tiks pārtraukta.
- **Sirds mazspēja**: lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju vai erlotinibu, Cyramza var palielināt sirds mazspējas risku. Simptomi var būt vājums un nogurums, tūska un šķidrums uzkrāšanās plaušās, kas var izraisīt elpas trūkumu. Jūsu simptomi tiks izvērtēti, un, iespējams, tiks apsvērta Cyramza lietošanas pārtraukšana uz laiku.
- **Patoloģiski cauruļveida savienojumi vai ejas ķermenī** ('fistulas'): Cyramza var palielināt patoloģisku cauruļveida savienojumu vai eju veidošanās risku starp iekšējiem orgāniem un ādu vai citiem audiem. Ja Jums radīsies fistula, Cyramza lietošana Jums tiks pārtraukta pavisam.
- **Patoloģisks urīna tests** ('proteīnūrija'): Cyramza var palielināt patoloģisku proteīna rādītāju urīnā rašanos vai pasliktināšanos. Ārstēšana ar Cyramza ir pilnīgi jāpārtrauc, līdz proteīna līmenis urīnā ir samazinājies un tad ārstēšana ar mazāko devu var būt atsākta vai tā pilnīgi jāpārtrauc, ja proteīna līmenis nav samazinājies pietiekoši.
- **Iekaisums mutes dobumā** ('stomatīts'): Cyramza kombinācijā ar ķīmijterapiju var palielināt mutes dobuma iekaisuma risku. Iespējamie simptomi ir dedzinoša sajūta mutē, čūlas, pūslīši vai pietūkums. Ārsts var Jums parakstīt zāles simptomu mazināšanai.
- **Drudzis vai infekcija**: ārstēšanas laikā temperatūra var paaugstināties līdz 38°C vai vairāk (jo Jums var būt mazāk leikocītu nekā parasti – šāda parādība rodas ļoti bieži). Iespējamie simptomi ir svīšana vai citas infekcijas pazīmes, piemēram, galvassāpes, ekstremitāšu sāpes vai samazināta ēstgriba. Infekcija (sepsē) var būt smaga un izraisīt nāvi.
- **Gados vecāki cilvēki ar plaušu vēzi**: Jūsu ārsts rūpīgi novērtēs Jums piemērotāko ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

Cyramza nedrīkst ievadīt pacientiem vecumā līdz 18 gadiem, jo nav zināms, kā tā darbojas šīs vecuma grupas pacientiem.

Citas zāles un Cyramza

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm un augu valsts preparātiem.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Šo zāļu lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Cyramza devas ievadīšanas Jums ir jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Pārrunājiet ar ārstu, kāda ir Jums piemērotākā pretapaugļošanās metode.

Tā kā Cyramza nomāc jaunu asinsvadu veidošanos, tā var samazināt grūtniecības iestāšanās un grūtniecības saglabāšanas iespēju. Tā var radīt kaitējumu arī nedzimušam bērnam. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles grūtniecības laikā. Ja Cyramza lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, ārsts ar Jums pārrunās, vai šo zāļu lietošanas sniegtais ieguvums Jums ir lielāks nekā jebkāds iespējamais risks Jums vai Jūsu nedzimušam bērnam.

Nav zināms, vai zāles pāriet mātes pienā un var ietekmēt zīdaini. Tāpēc, Cyramza lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cyramza neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, vai šī ietekme ir nenozīmīga. Ja rodas simptomi, kas ietekmē Jūsu koncentrēšanās un reakcijas spēju, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, līdz šie simptomi nav izzuduši.

Cyramza satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 10 ml flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturējošas”.

Šīs zāles satur aptuveni 85 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/ vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 50 ml flakonā. Tas ir līdzvērtīgi aptuveni 4 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā Cyramza Jums tiks ievadīta

Šīs zāles vēža ārstēšanai Jums ievadīs ārsts vai medmāsa.

Deva un ievadīšanas biežums

Slimības ārstēšanai nepieciešamo Cyramza daudzumu, atkarībā no Jūsu ķermeņa masas, aprēķinās Jūsu ārsts vai slimnīcas farmaceits.

Ieteicamā Cyramza deva kuņģa vēža, progresējuša lokzarnas vai taisnās zarnas vēža un aknu vēža ārstēšanai ir 8 mg uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 2 nedēļām.

Ieteicamā Cyramza deva plaušu vēža ārstēšanai ir 10 mg uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 2 nedēļām, lietojot kombinācijā ar erlotinibu, vai ik pēc 3 nedēļām, lietojot kombinācijā ar docetakselu.

Jums veikto infūziju skaits būs atkarīgs no tā, kāda būs Jūsu atbildes reakcija uz ārstēšanu. Ārsts to pārrunās ar Jums.

Premedikācija

Pirms Cyramza ievadīšanas Jums var ievadīt citas zāles, lai mazinātu ar infūziju saistītas reakcijas risku. Ja Cyramza lietošanas laikā Jums radīsies ar infūziju saistīta reakcija, visās nākamajās infūzijas reizēs Jums tiks ievadīta premedikācija.

Devas pielāgošana

Katras infūzijas laikā ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai Jums nerodas nevēlamas blakusparādības.

Ja zāļu ievadīšanas laikā Jums radīsies ar infūziju saistīta reakcija, šīs infūzijas un visu nākamo infūziju laiks tiks palielināts.

Ārstēšanas laikā regulāri tiks pārbaudīts olbaltumvielu daudzums urīnā. Atkarībā no atklātā olbaltumvielu daudzuma Cyramza ievadīšanu var uz laiku pārtraukt. Tiklīdz olbaltumvielu daudzums urīnā samazināsies līdz noteiktam līmenim, zāļu ievadīšanu varēs atsākt mazākā devā.

Ievadīšanas veids un metode

Cyramza ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (to sauc arī par "sterilu koncentrātu"). Slimnīcas farmaceits, medmāsa vai ārsts pirms lietošanas flakona saturu būs atšķaidījis ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu. Šīs zāles tiek ievadītas kā pilienu infūzija aptuveni 60 minūšu laikā.

Cyramza ievadīšana tiks uz laiku pārtraukta, ja Jums:

- radīsies paaugstināts asinsspiediens, līdz tas tiks kontrolēts ar zālēm pret hipertensiju;
- radīsies brūču dzīšanas traucējumi, līdz brūces sadzīšanai,
- ir iepļānota ķirurģiska procedūra, četras nedēļas pirms ķirurģiskās procedūras.

Cyramza ievadīšana tiks pārtraukta pavisam, ja Jums:

- artērijās radīsies trombs,
- kuņģa un zarnu trakta sienā izveidosies caurums,
- radīsies smaga asiņošana,
- radīsies smaga ar infūziju saistīta reakcija,
- radīsies paaugstināts asinsspiediens, kuru nebūs iespējams kontrolēt ar zāļu palīdzību,
- olbaltumvielu daudzums urīnā pārsniegs noteiktu koncentrāciju vai radīsies smaga nieru slimība (nefrotiskais sindroms),
- ķermenī radīsies patoloģiski caurļveida savienojumi vai ejas starp iekšējiem orgāniem vai citiem audiem (fistula),
- rodas ar hroniskiem aknu darbības traucējumiem saistīts apjukums un/vai dezorientācija,
- pavājinās nieru darbība (aknu mazspējas gadījumā).

Ja Cyramza tiek ievadīta kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu

Arī paklitaksels vai docetaksels tiek ievadīts ar intravenozu pilienu infūziju (intravenozu infūziju) aptuveni 60 minūšu laikā. Ja Jums tiek ievadīta Cyramza kombinācijā ar paklitakselu vai docetakselu, Cyramza ievadīs vispirms.

Nepieciešamais paklitaksela vai docetaksela daudzums ir atkarīgs no Jūsu ķermeņa virsmas laukuma. Ārsts vai slimnīcas farmaceits aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu, pamatojoties uz Jūsu auguma garumu un ķermeņa masu, un aprēķinās Jums nepieciešamo devu.

Paklitaksela ieteicamā deva ir 80 mg uz katru ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru (m²), un tā tiek ievadīta vienu reizi nedēļā 3 nedēļas pēc kārtas, kam seko 1 nedēļa, kad zāles netiek ievadītas.

Ieteicamā docetaksela deva ir 75 mg uz katru ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru (m²) vienu reizi 3 nedēļās. Ja esat austrumaziātu izcelsmes cilvēks, Jums var būt nepieciešama mazāka docetaksela sākumdeva – 60 mg uz katru ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru (m²) vienu reizi 3 nedēļās.

Pirms paklitaksela infūzijas veikšanas tiks veiktas asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekami daudz asins šūnu un vai Jūsu aknas darbojas pietiekami labi.

Sīkākas informācijas iegūšanai izlasiet paklitaksela vai docetaksela lietošanas instrukciju.

Lietojot Cyramza kombinācijā ar FOLFIRI

FOLFIRI ķīmijterapiju ievada ar intravenozu infūziju pēc tam, kad pabeigta Cyramza infūzija. Lūdzu, izlasiet citu Jūsu ārstēšanā lietoto zāļu lietošanas instrukcijas, lai noskaidrotu, vai tās ir Jums

piemērotas. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai noskaidrotu, vai ir kāds iemesls, kāpēc Jūs nevarat lietot šīs zāles.

Lietojot Cyramza kombinācijā ar erlotinibu

Lūdzu, izlasiet erlotiniba lietošanas instrukciju, lai saņemtu informāciju par erlotinibu un noskaidrotu, vai tā lietošana ir Jums piemērota. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai noskaidrotu, vai ir kāds iemesls, kura dēļ Jūs nevarat lietot erlotinibu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas kādas no šādām nopietnām nevēlamām blakusparādībām, kādas novērotas Cyramza lietošanas laikā (skatīt arī **Kas Jums jāzina, pirms Jums tiek ievadīta Cyramza**):

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- **caurums kuņģa un zarnu trakta sienā:** tas ir caurums, kas izveidojas kuņģa, tievās zarnas vai resnās zarnas sienā. Simptomi ir stipras sāpes vēderā, slikta dūša (vemšana), drudzis vai drebuļi;
- **smaga asiņošana kuņģa un zarnu traktā:** simptomi var būt ārkārtīgs nogurums, vājums, reibonis vai Jūsu fēču krāsas izmaiņas;
- **trombi artērijās:** arteriāli trombi var izraisīt miokarda infarktu vai insultu. Miokarda infarkta simptomi var būt sāpes vai smaguma sajūta krūškurvī. Insulta simptomi var būt pēkšņa rokas, kājas un sejas nejutība vai vājums, apjukums, grūtības runāt vai saprast citus cilvēkus, pēkšņas grūtības staigāt, līdzsvara vai koordinācijas zudums vai pēkšņš reibonis.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- **smadzeņu patoloģija**, ko sauc par atgriezeniskas mugurējās encefalopātijas sindromu. Tā iespējamie simptomi ir krampji, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, aklums vai apziņas traucējumi kopā ar augstu asinsspiedienu vai bez tā.

Ja Jums rodas kādas no šādām citām blakusparādībām, pastāstiet par to ārstam:

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- noguruma vai vājuma sajūta,
- mazs leukocītu skaits (var paaugstināt infekcijas risku),
- infekcijas,
- caureja,
- matu izkrišana,
- deguna asiņošana,
- mutes gļotādas iekaisums,
- paaugstināts asinsspiediens,
- samazināts eritrocītu skaits, kura dēļ āda var izskatīties bāla,
- plaukstu, pēdu un kāju pietūkums šķidrums aiztures dēļ,
- mazs trombocītu (asins šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt) skaits,
- sāpes vēderā,
- olbaltumvielas urīnā (patoloģisks rezultāts urīna analīzēs),
- galvassāpes,
- gļotādas iekaisums, piemēram, gremošanas sistēmā un elpceļos.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis vienlaicīgi ar mazu leukocītu skaitu,
- zems par albumīnu dēvētas olbaltumvielas līmenis asinīs,
- ar infūziju saistītas reakcijas,
- izsitumi,

- plaukstu un/vai pēdu apsārtums, pietūkums, nejutīgums/notirpums, sāpes un/vai ādas lobīšanās (ko sauc par plaukstu-pēdu sindromu),
- aizsmakums,
- plaušu asiņošana,
- zems nātrija līmenis asinīs (hiponatriēmija), kas var izraisīt nogurumu un apjukumu vai muskuļu raustīšanos,
- smaganu asiņošana,
- apjukums un/vai dezorientācija pacientiem ar hroniskiem aknu darbības traucējumiem,
- zarnu nosprostojums; simptomi var būt aizcietējums un vēdersāpes,
- nepietiekami aktīvs vairogdziedzeris, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos (hipotireoze),
- patoloģiska asinsvadu augšana,
- nopietna infekcija (sepse),
- zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija), kas var izraisīt muskuļu vājumu, raustīšanos vai patoloģisku sirds darbības ritmu.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sirds patoloģija, kad sirds muskulis nepārsūknē pietiekami daudz asiņu, un tādēļ rodas elpas trūkums un kāju un pēdu tūska.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- patoloģiska asinsrece sīkajos asinsvados.

Biežums: “Nav zināms” (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- asinsvadu sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienīgā (aneirisma un artēriju disekcijas).

Cyramza var izraisīt izmaiņas laboratorisko izmeklējumu rezultātos. Augstāk uzskaitītajās blakusparādībās tādas izmaiņas ir: mazs leikocītu skaits, mazs trombocītu skaits asinīs, zems albumīna, kālija vai nātrija līmenis asinīs, olbaltumvielas urīnā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cyramza

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Šķīdumu infūzijām nedrīkst sasaldēt un sakratīt. Neievadiet šķīdumu, ja tajā ir daļiņas vai tā krāsa ir mainījusies.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cyramza satur

- Aktīvā viela ir ramucirumabs. Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 10 mg ramucirumaba.
- Katrs 10 ml flakons satur 100 mg ramucirumaba.
- Katrs 50 ml flakons satur 500 mg ramucirumaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna monohlorīds, nātrijs hlorīds, glicīns (E640), polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "Cyramza satur nātriju").

Cyramza ārējais izskats un iepakojums

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (jeb sterilais koncentrāts) ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs un bezkrāsains līdz nedaudz iedzeltens šķīdums stikla flakonā ar gumijas aizbāzni.

Cyramza ir pieejama šādos iepakojumos:

- viens 10 ml flakons,
- divi 10 ml flakoni,
- viens 50 ml flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Flakonu nedrīkst sakratīt.

Sagatavojiet šķīdumu infūzijām, izmantojot aseptiskas metodes, lai nodrošinātu pagatavotā šķīduma sterilitāti.

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Pirms atšķaidīšanas pārbaudiet, vai flakona saturā nav daļiņu vai krāsas maiņas (koncentrātam infūziju šķīduma pagatavošanai ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam un bezkrāsainam līdz nedaudz iedzeltenam bez redzamām daļiņām). Ja novērojat daļiņas vai krāsas izmaiņas, flakonu iznīciniet.

Aprēķiniet infūziju šķīduma pagatavošanai nepieciešamo ramucirumaba devu un tilpumu. Flakonos ir vai nu 100 mg, vai arī 500 mg ramucirumaba 10 mg/ml šķīduma formā. Atšķaidīšanai izmantojiet tikai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Ja izmantojat jau uzpildītu tvertni intravenozām infūzijām

Pamatojoties uz aprēķināto ramucirumaba tilpumu, no jau uzpildītas 250 ml intravenozās tvertnes atvelciet atbilstošu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma tilpumu. Aseptiski pārnēsiet aprēķināto ramucirumaba tilpumu intravenozajā tvertnē. Galīgam kopējam tilpumam tvertnē ir jābūt 250 ml. Tvertne ir uzmanīgi jāapgriež, lai nodrošinātu atbilstošu šķīdumu sajaukšanos. Šķīdumu infūzijām NEDRĪKST SASALDĒT VAI SAKRATĪT. Ramucirumabu NEDRĪKST atšķaidīt ar citiem šķīdumiem vai ievadīt infūzijā kopā ar citiem elektrolītiem vai zālēm.

Ja izmantojat tukšu tvertni intravenozām infūzijām

Aseptiski pārnēsiet aprēķināto ramucirumaba tilpumu tukšā tvertnē intravenozām infūzijām. Tvertnē pievienojiet pietiekamu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tā, lai kopējais tilpums būtu 250 ml. Tvertne ir uzmanīgi jāapgriež, lai nodrošinātu šķīdumu pilnīgu sajaukšanos. Šķīdumu infūzijām NEDRĪKST SASALDĒT VAI SAKRATĪT. Ramucirumabu NEDRĪKST atšķaidīt ar citiem šķīdumiem vai ievadīt infūzijā kopā ar citiem elektrolītiem vai zālēm.

Pēc atšķaidīšanas un sagatavošanas lietošanai šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi lietošanas laikā pirms ievadīšanas ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst būt lielāks par 24 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.

Pirms ievadīšanas ir jāpārbauda, vai parenterāli lietojamās zālēs nav daļiņu. Ja novērojat daļiņas, šķīdums infūzijām ir jāiznīcina.

Iznīciniet visu neizlietoto, flakonā atlikušo ramucirumaba daļu, jo zāles nesatur pretmikrobu konservantus.

Ievadiet ar infūzijas sūkni. Infūzijām ir jāizmanto atsevišķa infūzijas līnija ar proteīnus nodalošu 0,22 mikronu filtru, un infūzijas beigās sistēma ir jāizskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.