

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cyramza 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg ramucirumab.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg ramucirumab.

Hvert 50 ml hætteglas indeholder 500 mg ramucirumab.

Ramucirumab er et humant IgG1-monoklonalt antistof, der produceres i murine (NS0) celler ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 17 mg natrium.

Hvert 50 ml hætteglas indeholder 85 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Koncentratet er en klar til let opaliserende og farveløs til let gul opløsning, pH 6,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Gastrisk cancer

Cyramza i kombination med paclitaxel er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden gastrisk cancer eller adenokarcinom i den gastroøsofagale overgang med sygdomsprogression efter tidligere platin- og fluorpyrimidinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1).

Cyramza er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden gastrisk cancer eller adenokarcinom i den gastroøsofagale overgang (GEJ) med sygdomsprogression efter tidligere platin- eller fluorpyrimidinbaseret kemoterapi, for hvem behandling med paclitaxel ikke er hensigtsmæssig (se pkt. 5.1).

Kolorektal cancer

Cyramza i kombination med FOLFIRI (irinotecan, folinsyre og fluoruracil) er indiceret til behandling af voksne patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med bevacizumab, oxaliplatin og et fluorpyrimidin.

Ikke-småcellet lungecancer

Cyramza i kombination med erlotinib er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med metastatisk ikke-småcellet lungecancer med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor-mutationer (EGFR-mutationer) (se pkt. 5.1).

Cyramza i kombination med docetaxel er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.

Hepatocellulært karcinom

Cyramza er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden eller inoperabelt hepatocellulært karcinom, med serum alfaføtoprotein (AFP) ≥ 400 ng/ml og som tidligere er blevet behandlet med sorafenib.

4.2 Dosering og administration

Behandling med ramucirumab må kun initieres og administreres under tilsyn af en onkolog.

Dosering

Gastrisk cancer og adenokarcinom i den gastroøsofagale overgang (GEJ)

Cyramza i kombination med paclitaxel

Den anbefalede dosis af ramucirumab er 8 mg/kg på dag 1 og 15 i en 28-dages-serie inden infusion af paclitaxel. Den anbefalede dosis af paclitaxel er 80 mg/m² indgivet ved intravenøs infusion over ca. 60 minutter på dag 1, 8 og 15 i en 28-dages-serie. Inden hver infusion af paclitaxel skal patienterne have foretaget en komplet blodtælling og analyse af blodets sammensætning for at vurdere leverfunktionen. De kriterier, som skal opfyldes inden hver infusion af paclitaxel, er anført i tabel 1.

Tabel 1: Kriterier, som skal opfyldes inden hver indgift af paclitaxel

	Kriterier
Neutrofile granulocytter	Dag 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Dag 8 og 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombocytter	Dag 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Dag 8 og 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubin	$\leq 1,5 \times$ øvre normalgrænse (ULN)
Asparat aminotransferase (AST)/ Alanin aminotransferase (ALT)	Ingen levermetastaser: ALT/AST $\leq 3 \times$ ULN Levermetastaser: ALT/AST $\leq 5 \times$ ULN

Cyramza som monoterapi

Den anbefalede dosis af ramucirumab som monoterapi er 8 mg/kg hver anden uge.

Kolorektal cancer

Den anbefalede ramucirumabdosis er 8 mg/kg hver anden uge som intravenøs infusion før administration af FOLFIRI. Før kemoterapien skal der foretages komplet blodtælling. Tabel 2 angiver de kriterier, som skal opfyldes inden FOLFIRI.

Tabel 2: Kriterier, der skal opfyldes inden administration af FOLFIRI

	Kriterier
Neutrofile granulocytter	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocytter	$\geq 100 \times 10^9/l$
Kemoterapi-relateret gastro-intestinal toksicitet	\leq grad 1 (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [NCI CTCAE])

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Cyramza i kombination med erlotinib til behandling af NSCLC med aktiverende EGFR-mutationer
Den anbefalende ramucirumabdosis i kombination med erlotinib er 10 mg/kg hver 2. uge.

EGFR-mutationsstatus skal bestemmes før start af behandling med ramucirumab og erlotinib ved brug af en valideret testmetode. For dosering og administration af erlotinib, se produktinformationen for erlotinib.

Cyramza i kombination med docetaxel til behandling af NSCLC efter platinbaseret kemoterapi
Den anbefalede ramucirumabdosis er 10 mg/kg på dag 1 i en 21-dages-serie før infusion af docetaxel. Den anbefalede docetaxeldosis er 75 mg/m² som intravenøs infusion over cirka 60 minutter på dag 1 i en 21-dages-serie. For østasiatiske patienter skal en reduceret startdosis af docetaxel på 60 mg/m² på dag 1 i en serie på 21 dage overvejes. Se produktresumeeet for docetaxel for specifik doseringsvejledning.

Hepatocellulært karcinom (HCC)

Den anbefalede dosis af ramucirumab som monoterapi er 8 mg/kg hver anden uge.

Test for alfaføtoprotein (AFP) ved HCC

Patienter med HCC skal udvælges på basis af serum AFP koncentration ≥ 400 ng/ml ved anvendelse af en valideret AFP test før behandling med ramucirumab (se pkt. 5.1)

Behandlingsvarighed

Det anbefales at fortsætte behandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Præmedicinering

Præmedicinering anbefales med en histamin H1-antagonist (f.eks. diphenhydramin) inden infusion af ramucirumab. Hvis en patient oplever en infusionsrelateret reaktion af grad 1 eller 2, skal der gives præmedicinering ved alle efterfølgende infusioner. Hvis en patient oplever endnu en infusionsrelateret reaktion (IRR) af grad 1 eller 2, skal der gives dexamethason (eller tilsvarende). Derefter skal der ved efterfølgende infusioner gives præmedicinering med følgende eller tilsvarende lægemidler: En intravenøs histamin H1-antagonist (f.eks. diphenhydraminhydrochlorid), paracetamol og dexamethason.

Se de relevante produktresuméer for henholdsvis paclitaxel, FOLFIRI-komponenterne og docetaxel vedrørende krav til præmedicinering og yderligere information.

Dosisjusteringer for ramucirumab

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionshastigheden for ramucirumab skal reduceres med 50 % under hele infusionen og ved alle efterfølgende infusioner, hvis patienten oplever en IRR af grad 1 eller 2. Ramucirumab skal straks seponeres permanent i tilfælde af en IRR af grad 3 eller 4 (se pkt. 4.4).

Hypertension

Patienternes blodtryk skal monitoreres inden hver indgift af ramucirumab og skal behandles på klinisk indikation. Behandling med ramucirumab skal seponeres midlertidigt i tilfælde af svær hypertension, indtil denne er under kontrol ved hjælp af medicinsk behandling. Hvis der forekommer medicinsk signifikant hypertension, som ikke kan kontrolleres forsvarligt med antihypertensiv behandling, skal behandling med ramucirumab seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Proteinuri

Patienterne skal monitoreres for udvikling eller forværring af proteinuri under behandlingen med ramucirumab. Hvis urinprotein er $\geq 2+$ ved en urinstix-analyse, skal der udføres 24-timers urinopsamling. Behandlingen med ramucirumab skal seponeres midlertidigt, hvis urinproteinniveauet er ≥ 2 g/24 timer. Når urinproteinniveauet er faldet til < 2 g/24 timer, skal behandlingen genoptages ved et reduceret dosisniveau (se tabel 3). Yderligere dosisreduktion (se tabel 3) anbefales, hvis urinproteinniveau ≥ 2 g/24 timer vender tilbage.

Behandling med ramucirumab skal seponeres permanent, hvis urinproteinniveauet er > 3 g/24 timer eller i tilfælde af nefrotisk syndrom.

Tabel 3: Reduktion af ramucirumabdosis ved proteinuri

Initial ramucirumab-dosis	Første dosisreduktion til	Efterfølgende dosisreduktion til
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Elektiv kirurgi eller nedsat sårhelingssevne

Behandling med ramucirumab skal seponeres midlertidigt i mindst 4 uger inden elektiv kirurgi. Behandling med ramucirumab skal seponeres midlertidigt, hvis der er sårhelingskomplikationer, indtil såret er komplet helet (se pkt. 4.4).

Permanent seponering

Behandling med ramucirumab skal seponeres permanent i tilfælde af:

Svære arterielle tromboemboliske hændelser (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale perforationer (se pkt. 4.4).

Svær blødning: Blødning af NCI CTCAE-grad 3 eller 4 (se pkt. 4.4).

Spontan opståen af fistler (se pkt. 4.4).

Hepatisk encefalopati eller hepatorenalt syndrom (se pkt. 4.4).

Justering af paclitaxeldosis

Paclitaxeldosis kan reduceres afhængig af den toksicitetsgrad, som patienten oplever. Ved hæmatologisk toksicitet af NCI CTCAE-grad 4 eller paclitaxel-relateret ikke-hæmatologisk toksicitet af grad 3 anbefales det at reducere dosis af paclitaxel med 10 mg/m^2 for alle efterfølgende serier. Endnu en dosisreduktion med 10 mg/m^2 anbefales, hvis disse toksiciteter varer ved eller vender tilbage.

Dosisjustering af FOLFIRI

Dosis af de individuelle komponenter i FOLFIRI kan reduceres ved specifikke toksiciteter. Dosisjustering af de enkelte komponenter i FOLFIRI skal foretages uafhængigt og er angivet i tabel 4. Tabel 5 angiver detaljer for dosisudsættelse eller dosisreduktion af FOLFIRI-komponenterne ved den næste serie baseret på maksimal grad af specifikke bivirkninger.

Tabel 4: FOLFIRI dosisreduktioner

FOLFIRI komponent ^a	Dosisniveau			
	Initialdosis	-1	-2	-3
Irinotecan	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 infusion	2.400 mg/m ² over 46-48 timer	2.000 mg/m ² over 46-48 timer	1.600 mg/m ² over 46-48 timer	1.200 mg/m ² over 46-48 timer

^a 5-FU = fluoruracil.

Tabel 5: Dosisjustering af FOLFIRI-komponenter på grund af specifikke bivirkninger

BIVIRKNING	NCI CTCAE grad	Dosisjustering på dag 1 i den efterfølgende serie efter bivirkningen	
Diarré	2	Hvis diarré er bedret til grad ≤ 1, reduceres med 1 dosisniveau for 5-FU. Ved tilbagevendende grad 2 diarré, reduceres med 1 dosisniveau for 5-FU og irinotecan.	
	3	Hvis diarré er bedret til grad ≤ 1, reduceres med 1 dosisniveau for 5-FU og irinotecan.	
	4	Hvis diarré er bedret til grad ≤ 1, reduceres med 2 dosisniveauer for 5-FU og irinotecan. Hvis grad 4 diarré ikke bedres til grad ≤ 1, seponeres 5-FU og irinotecan i højst 28* dage indtil restitution til grad ≤ 1.	
Neutropeni eller trombocytopeni		<u>De hæmatologiske kriterier i tabel 2 er opnået</u>	<u>Hæmatologiske kriterier i tabel 2 er ikke opnået</u>
	2	Ingen dosisjustering.	Reducer med 1 dosisniveau for 5-FU og irinotecan.
	3	Reducer med 1 dosisniveau for 5-FU og irinotecan.	Udskyd 5-FU og irinotecan i højst 28* dage indtil restitution til grad ≤ 1, herefter reduceres dosis med 1 niveau for 5-FU og irinotecan.
	4	Reducer med 2 dosisniveauer for 5-FU og irinotecan.	Udskyd 5-FU og irinotecan i højst 28* dage indtil restitution til grad ≤ 1, herefter reduceres dosis med 2 niveauer for 5-FU og irinotecan.
Stomatitis/mucositis	2	Hvis stomatitis/mucositis er bedret til grad ≤ 1, reduceres med 1 dosisniveau for 5-FU. Ved tilbagevendende grad 2 stomatitis, reduceres med 2 dosisniveauer for 5-FU.	
	3	Hvis stomatitis/mucositis er bedret til grad ≤ 1, reduceres med 1 dosisniveau for 5-FU. Hvis grad 3 mucositis/stomatitis ikke bedres til grad ≤ 1, udskydes 5-FU i højst 28* dage indtil restitution til grad ≤ 1,	

		herefter reduceres dosis med 2 niveauer for 5-FU.	
	4	Seponer 5-FU i højst 28* dage indtil restitution til grad ≤ 1 , herefter reduceres dosis med 2 niveauer for 5-FU.	
Febril neutropeni		<u>De hæmatologiske kriterier i tabel 2 er opnået, og feber er ophørt</u>	<u>De hæmatologiske kriterier i tabel 2 er ikke opnået, og feber er ophørt</u>
		Reducer med 2 dosisniveauer for 5-FU og irinotecan.	Udskyd 5-FU og irinotecan i højst 28* dage indtil restitution til grad ≤ 1 , herefter reduceres dosis med 2 niveauer for 5-FU og irinotecan. Overvej brug af kolonstimulerende faktor før næste serie.

*Perioden på 28 dage begynder på dag 1 i serien efter den serie, hvor bivirkningen opstod

Justering af docetaxeldosis

Docetaxeldosis kan reduceres afhængigt af den toksicitetsgrad, som patienten oplever. Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som får enten febril neutropeni, neutrofiltal < 500 celler/mm³ i mere end 1 uge, svære eller kumulative kutane reaktioner eller andre grad 3 eller 4 ikke-hæmatologiske bivirkninger under docetaxelbehandling, indtil toksiciteten er ophørt. Det anbefales, at reducere docetaxeldosis med 10 mg/m² i alle efterfølgende serier. Endnu en dosisreduktion med 15 mg/m² anbefales, hvis de toksiske reaktioner varer ved eller vender tilbage. Hvis dette sker for øst-asiatiske patienter ved en startdosis på 60 mg/m², skal docetaxel seponeres (se Dosering).

Særlige populationer

Aldre

I de pivotale studier har begrænsede data vist tegn på, at patienter over 65 år har en øget risiko for bivirkninger i forhold til patienter under 65 år. Der foreligger ingen anbefalinger for dosisreduktion (se pkt. 4.4 og 5.1).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle studier med Cyramza til patienter med nedsat nyrefunktion. Kliniske data tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Der foreligger ingen anbefalinger for dosisreduktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier med Cyramza hos patienter med nedsat leverfunktion. Kliniske data tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data om behandling med ramucirumab hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Der foreligger ingen anbefalinger for dosisreduktion.

Pædiatrisk population

Cyramzas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

Nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. På grund af begrænsede data kan der ikke gives nogen anbefaling om dosering.

Det er ikke relevant at anvende ramucirumab hos den pædiatriske population til indikationerne fremskreden gastrisk cancer, adenokarcinom i den gastroøsofagale overgang, adenokarcinom i kolon og rektum, lungecancer eller hepatocellulært karcinom.

Administration

Cyramza er til intravenøs brug. Cyramza administreres efter fortynding som en intravenøs infusion over ca. 60 minutter. Det må ikke administreres som en intravenøs bolus eller push. For at opnå den påkrævede infusionsvarighed på ca. 60 minutter må den maksimale infusionshastighed på 25 mg/minut ikke overskrides. I stedet skal infusionsvarigheden øges. Patienten skal monitoreres under infusionen for tegn på infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4), og det skal sikres, at der forefindes passende genoplivningsudstyr.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Ramucirumab er kontraindiceret til patienter med NSCLC, hvor der er tumorkavitation, eller hvor tumor involverer større blodkar (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Arterielle tromboemboliske hændelser

Alvorlige og undertiden dødelige arterielle tromboemboliske hændelser (ATE'er), herunder myokardieinfarkt, hjertestop, hjerneblødning og cerebral iskæmi, er rapporteret i kliniske studier. Ramucirumab skal seponeres permanent hos patienter, som oplever en svær ATE (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale perforationer

Ramucirumab er en antiangiogen behandling, som kan øge risikoen for gastrointestinale perforationer. Der er indberettet tilfælde af gastrointestinal perforation hos patienter behandlet med ramucirumab. Ramucirumab skal seponeres permanent hos patienter, som oplever gastrointestinale perforationer (se pkt. 4.2).

Svær blødning

Ramucirumab er en antiangiogen behandling, som kan øge risikoen for svær blødning. Ramucirumab skal seponeres permanent hos patienter, som oplever blødning af grad 3 eller 4 (se pkt. 4.2). Blødtællinger og koagulationsparametre skal monitoreres hos patienter med lidelser, som disponerer for blødning, og hos patienter, som behandles med antikoagulantia eller andre samtidige lægemidler, som øger risikoen for blødning. For HCC-patienter med tegn på portal hypertension eller blødende øsofageale varicer i anamnesen, skal screening og behandling af øsofageale varicer udføres i henhold til gældende standarder inden opstart med ramucirumab.

Svær gastrointestinal blødning, herunder dødelige hændelser, blev rapporteret hos patienter med gastrisk cancer, som blev behandlet med ramucirumab i kombination med paclitaxel, og hos patienter med mCRC, som blev behandlet med ramucirumab i kombination med FOLFIRI.

Pulmonal blødning ved NSCLC

Patienter med planocellulær histologi har en højere risiko for at udvikle alvorlig pulmonal blødning, dog blev der ikke observeret en øget hyppighed af grad 5 pulmonal blødning hos ramucirumabbehandlede patienter med planocellulær histologi i REVEL-studiet. NSCLC-patienter med nylig pulmonal blødning (> 2,5 ml eller lyst rødt blod) såvel som patienter med evidens for *baseline*-tumorkavitation, uanset histologi, eller patienter med evidens for, at tumor involverer eller indkapsler større blodkar, blev ekskluderet fra de kliniske studier (se pkt. 4.3). Patienter, som fik en eller anden form for terapeutisk antikoagulationsbehandling blev ekskluderet fra det kliniske REVEL

NSCLC-studie og patienter som fik kronisk behandling med non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler eller trombocytfunctions hæmmere, blev ekskluderet fra de kliniske NSCLC-studier REVEL og RELAY. Acetylsalicylsyre-doser op til 325 mg/dag var tilladt (se pkt. 5.1).

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner blev rapporteret i kliniske studier med ramucirumab. Størstedelen af hændelserne forekom under eller efter den første eller anden infusion af ramucirumab. Patienterne skal monitoreres under infusionen for tegn på overfølsomhed. Symptomerne omfattede rystelser, rygsmerte/kramper, brystsmerte og/eller strammende fornemmelse i brystet, kulderystelser, rødme, dyspnø, hvæsen, hypoxi og paræstesi. I svære tilfælde omfattede symptomerne bronkospasme, supraventrikulær takykardi og hypotension. Ramucirumab skal seponeres straks og permanent hos patienter, som oplever IRR af grad 3 eller 4 (se pkt. 4.2).

Hypertension

En øget incidens af svær hypertension blev rapporteret hos patienter, som fik ramucirumab, sammenlignet med placebo. I de fleste tilfælde blev hypertension håndteret med standard antihypertensiv behandling. Patienter med ukontrolleret hypertension blev ekskluderet fra studierne, og behandling med ramucirumab må ikke påbegyndes hos disse patienter indtil og med mindre at den præeksisterende hypertension er bragt under kontrol. Patienter, som behandles med ramucirumab, skal have deres blodtryk monitoreret. Ramucirumab skal seponeres midlertidigt ved svær hypertension, indtil denne er bragt under kontrol med medicinsk behandling. Ramucirumab skal seponeres permanent, hvis medicinsk signifikant hypertension ikke kan kontrolleres med antihypertensiv behandling (se pkt. 4.2).

Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES), herunder letale tilfælde, hos patienter, der får ramucirumab. Symptomer på PRES kan inkludere kramper, hovedpine, kvalme/opkastning, blindhed eller ændret bevidsthed, med eller uden tilknyttet hypertension. Diagnosticering af PRES kan bekræftes med billeddannelse af hjernen (f.eks. MR-scanning).

Hos patienter, som får PRES, skal ramucirumab seponeres. Sikkerheden ved genoptagelse af ramucirumab hos patienter, der udvikler PRES og som restituerer, er ikke kendt.

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med Cyramza bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

Nedsat sårhelingssevne

Virkningen af ramucirumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlige sår eller sår, som ikke heler. I et dyreforsøg nedsatte ramucirumab ikke sårhelingssevnen. Da ramucirumab imidlertid er en antiangiogen behandling og kan have potentiale til at påvirke sårhelingssevnen negativt, skal behandling med ramucirumab seponeres i mindst 4 uger inden en planlagt operation. Beslutningen om at genoptage behandlingen med ramucirumab efter et kirurgisk indgreb skal baseres på et klinisk skøn med hensyn til tilstrækkelig sårhelingssevne.

Hvis en patient udvikler sårhelingskomplikationer under behandlingen, skal ramucirumab seponeres, indtil såret er komplet helet (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Ramucirumab skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svær levercirrose (Child-Pugh B eller C), cirrose med hepatisk encefalopati, klinisk signifikant ascites forårsaget af cirrose eller hepatorenalt syndrom. Der foreligger kun meget begrænsede effekt- og sikkerhedsdata for disse patienter. Ramucirumab må kun bruges til disse patienter, hvis de potentielle fordele ved behandlingen skønnes at opveje den potentielle risiko for progressivt leversvigt.

Der blev rapporteret om en øget forekomst af hepatisk encefalopati hos HCC-patienter i behandling med ramucirumab sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på hepatisk encefalopati. Ramucirumab skal seponeres permanent i tilfælde af hepatisk encefalopati eller hepatorenalt syndrom (se pkt. 4.2).

Hjertesvigt

I data fra flere kliniske studier med ramucirumab blev hjertesvigt rapporteret med en numerisk højere forekomst hos patienter, der fik ramucirumab i kombination med en række forskellige kemoterapiregimer eller erlotinib, sammenlignet med kemoterapi eller erlotinib alene. Denne øgede forekomst blev ikke observeret hos patienter, der fik ramucirumab sammenlignet med placebo fra kliniske forsøg med enkeltstof. Efter markedsføring blev der observeret hjertesvigt for ramucirumab, mest i kombination med paclitaxel. Patienter bør overvåges for kliniske tegn og symptomer på hjertesvigt under behandlingen, og suspending af behandlingen bør overvejes, hvis der udvikles kliniske tegn og symptomer på hjertesvigt. Se pkt. 4.8.

Fistler

Patienterne kan have en øget risiko for udvikling af fistler i forbindelse med behandling med Cyramza. Ramucirumab skal seponeres permanent hos patienter, som udvikler fistler (se pkt. 4.2).

Proteinuri

Der er rapporteret om en øget forekomst af proteinuri hos patienter i behandling med ramucirumab sammenlignet med placebo. Patienter skal følges mhp. Udvikling eller forværring af proteinuri under behandling med ramucirumab. Indsamling af døgnurin skal iværksættes, hvis urinstikprøver viser proteinniveauer på $\geq 2+$. Behandling med ramucirumab skal midlertidigt seponeres i tilfælde af urinproteinniveauer på ≥ 2 g/24 timer. Når urinproteinniveauet er faldet til < 2 g/24 timer, bør behandlingen genoptages med en lavere dosis. En yderligere dosisreduktion er anbefalet, såfremt urinproteinniveauer på ≥ 2 g/24 timer vender tilbage. Behandling med ramucirumab skal permanent seponeres i tilfælde af urinproteinniveauer på > 3 g/24 timer og i tilfælde af nefrotisk syndrom (se pkt. 4.2).

Stomatitis

En øget forekomst af stomatitis blev indberettet for patienter, der fik ramucirumab i kombination med kemoterapi, sammenlignet med patienter, som fik placebo plus kemoterapi. Symptomatisk behandling skal påbegyndes omgående, hvis stomatitis opstår.

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min), som behandles med ramucirumab (se pkt. 4.2 og 5.2).

Ældre patienter med NSCLC

Der er observeret en tendens til mindre effekt jo højere alder hos patienter, som fik ramucirumab plus docetaxel til behandling af fremskreden NSCLC med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1). Komorbiditeter relateret til fremskreden alder, performancestatus og mulig tolerabilitet overfor kemoterapi skal derfor evalueres grundigt, før behandling påbegyndes hos ældre (se pkt. 4.2 og 5.1).

Ved brug af ramucirumab i kombination med erlotinib til førstelinjebehandling af NSCLC med aktiverende EGFR-mutationer, oplevede patienter i alderen 70 år og ældre sammenlignet med patienter under 70 år en højere forekomst af grad ≥ 3 bivirkninger og alvorlige bivirkninger af alle grader.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium i hvert 10 ml hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Dette lægemiddel indeholder cirka 85 mg natrium i hvert 50 ml hætteglas. Dette svarer til ca. 4 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke observeret lægemiddelinteraktioner mellem ramucirumab og paclitaxel.

Farmakokinetikken for paclitaxel blev ikke påvirket ved samtidig administration af ramucirumab, og farmakokinetikken for ramucirumab blev ikke påvirket ved samtidig administration af paclitaxel.

Farmakokinetikken for irinotecan og den aktive metabolit, SN-38, blev ikke påvirket ved samtidig administration af ramucirumab. Farmakokinetikken for docetaxel eller erlotinib blev ikke påvirket ved samtidig administration af ramucirumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Reproduktionsdygtige kvinder/Kontraception hos kvinder

Reproduktionsdygtige kvinder skal rådes til at undgå graviditet under behandlingen med Cyramza og skal informeres om den potentielle risiko for graviditeten og fostret. Reproduktionsdygtige kvinder skal anvende sikker kontraception under og i op til 3 måneder efter sidste dosis af ramucirumab.

Graviditet

Der foreligger ingen data om brug af ramucirumab til gravide kvinder. Dyreforsøg har været utilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Da angiogenese er afgørende for opretholdelse af en graviditet og for fosterudviklingen, kan hæmningen af angiogenese efter administration af ramucirumab medføre uønskede hændelser på graviditeten, herunder fostret. Cyramza bør kun anvendes, hvis den potentielle fordel for moderen retfærdiggør den potentielle risiko under graviditeten. Hvis patienten bliver gravid under behandlingen med ramucirumab, skal hun informeres om den potentielle risiko ved opretholdelse af graviditeten og risikoen for fostret. Cyramza anbefales ikke under graviditet og til reproduktionsdygtige kvinder, som ikke bruger kontraception.

Amning

Det er ukendt, om ramucirumab udskilles i human mælk. Udskillelse i mælk og oral absorption forventes at være lav. Da det ikke kan udelukkes, at der er en risiko for nyfødte/spædbørn der ammes, skal amning stoppes under behandling med Cyramza og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af ramucirumab på fertiliteten hos mennesker. Dyreforsøg har vist, at den kvindelige fertilitet sandsynligvis vil blive påvirket under behandling med ramucirumab (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cyramza påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis patienterne oplever symptomer, som påvirker deres evne til at koncentrere sig og reagere, anbefales det, at de ikke fører motorkøretøj eller betjener maskiner, før virkningen har fortaget sig.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest alvorlige bivirkninger forbundet med behandling med ramucirumab (som monoterapi eller i kombination med cytotoxisk kemoterapi) var følgende:

- Gastrointestinale perforationer (se pkt. 4.4)
- Svær gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4)
- Arterielle tromboemboliske hændelser (se pkt. 4.4)
- Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (se pkt. 4.4)

De hyppigste bivirkninger, som blev observeret hos patienter behandlet med ramucirumab som monoterapi er: perifert ødem, hypertension, diarré abdominal smerte, hovedpine, proteinuri og trombocytopeni.

De hyppigste bivirkninger, som blev observeret hos patienter behandlet med ramucirumab i kombination med kemoterapi er: træthed/asteni, neutropeni, diarré, næseblod og stomatitis.

De hyppigste bivirkninger, som blev observeret hos patienter behandlet med ramucirumab i kombination med erlotinib er: infektioner, diarré, hypertension, stomatitis, proteinuri, alopeci og næseblod.

Bivirkninger i tabelform

Tabel 6 og 7 viser bivirkninger fra kliniske placebokontrollerede fase 3-studier relateret til ramucirumab anvendt enten som monoterapi ved gastrisk cancer og HCC eller i kombination med forskellige kemoterapiregimer eller erlotinib ved behandling af gastrisk cancer, mCRC og NSCLC. Bivirkningerne er anført nedenfor i henhold til MedDRA-systemorganklasse.

Følgende konvention er brugt til klassificering af hyppighed i bivirkningstabellerne:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- Meget sjælden ($< 1/10.000$)
- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Bivirkningerne i hver hyppighedsgruppe er angivet således, at de mest alvorlige er anført først.

Tabel 6: Bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med ramucirumab som monoterapi i kliniske fase 3-studier (REGARD, REACH-2 og REACH patienter med alfaføtoprotein ≥ 400 ng/ml)

Systemorganklasse (MedDRA)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni ^a	Neutropeni ^a	
Metabolisme og ernæring		Hypokaliæmi ^{a,b} Hyponatriæmi ^a Hypoalbuminæmi ^a	
Nervesystemet	Hovedpine	Hepatisk encefalopati ^c	
Vaskulære sygdomme	Hypertension ^{a,d}	Arterielle tromboemboliske hændelser ^a	
Luftveje, thorax og mediastinum		Næseblod	
Mave-tarm-kanalen	Abdominale smerter ^{a,c} Diarré	Intestinal obstruktion ^a	Gastrointestinal perforation ^a
Hud og subkutane væv		Udslæt ^a	
Nyrer og urinveje	Proteinuri ^{a,f}		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Perifært ødem	Infusionsrelaterede reaktioner ^a	

^a Termen repræsenterer en gruppe bivirkninger, som beskriver et medicinsk begreb frem for en enkelt bivirkning eller en foretrukket term.

^b Dette omfatter: hypokaliæmi og fald i kaliumniveauet i blodet.

^c Baseret på studierne REACH-2 og REACH (ramucirumab monoterapi ved HCC). Dette omfatter hepatisk encefalopati og hepatisk koma.

^d Dette omfatter: blodtryksstigning og hypertension.

^e Dette omfatter: abdominale smerter, nedre abdominale smerter, øvre abdominale smerter og leversmerter.

^f Dette omfatter et tilfælde af nefrotisk syndrom.

Tabel 7: Bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med ramucirumab i kombination med kemoterapi eller erlotinib i kliniske fase 3-studier (RAINBOW, REVEL, RAISE og RELAY)

Systemorganklasse (MedDRA)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner ^{j,k}	Sepsis ^{a,b}	
Blod og lymfesystem	Neutropeni ^a Leukopeni ^{a,c} Trombocytopeni ^a Anæmi ^j	Febril neutropeni ^d	
Metabolisme og ernæring		Hypoalbuminæmi ^a Hyponatriæmi ^a	
Nervesystemet	Hovedpine ^j		
Hjerte			Hjertesvigt

Vaskulære sygdomme	Hypertension ^{a,e}		
Luftveje, thorax og mediastinum	Næseblod	Pulmonal blødning ^{d,l}	
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis Diarré	Gastrointestinal blødning ^{a,f} Gastrointestinal perforation ^a Gingival blødning ^j	
Hud og subkutane væv	Alopeci ^j	Palmoplantar erythrodysestesi syndrom ^g	
Nyrer og urinveje	Proteinuri ^{a,h}		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed ^{a,i} Slimhindeinflammation ^d Perifert ødem		

- ^a Termen repræsenterer en gruppe bivirkninger, som beskriver et medicinsk begreb frem for en enkelt bivirkning eller en foretrukket term.
- ^b Baseret på RAINBOW studiet (ramucirumab plus paclitaxel).
- ^c Baseret på RAINBOW studiet (ramucirumab plus paclitaxel). Dette omfatter: leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.
- ^d Baseret på REVEL studiet (ramucirumab plus docetaxel).
- ^e Dette omfatter: blodtryksstigning, hypertension og hypertensiv kardiomyopati.
- ^f Baseret på RAINBOW studiet (ramucirumab plus paclitaxel) og RAISE studiet (ramucirumab plus FOLFIRI). Dette omfatter: anal blødning, blodig diarré, gastrisk blødning, gastrointestinal blødning, hæmatemese, hæmatokeksi, hæmorideblødning, Mallory-Weiss-syndrom, melæna, øsofageal blødning, rektal blødning og øvre gastrointestinal blødning.
- ^g Baseret på RAISE studiet (ramucirumab plus FOLFIRI).
- ^h Inklusive tilfælde af nefrotisk syndrom.
- ⁱ Baseret på RAINBOW studiet (ramucirumab plus paclitaxel) og REVEL studiet (ramucirumab plus docetaxel). Dette omfatter: træthed og asteni.
- ^j Baseret på RELAY studiet (ramucirumab plus erlotinib).
- ^k Infektioner inkluderer alle fortrukne termer som er del af organklassesystemet Infektioner og parasitære sygdomme. De hyppigste ($\geq 1\%$) grad ≥ 3 infektioner inkluderer pneumoni, cellulitis, paronychier, hudinfektion og urinvejsinfektion.
- ^l Inkluderer hæmoptyse, laryngeal blødning, hæmothorax (et dødeligt tilfælde) og pulmonal blødning.

Klinisk relevante reaktioner (herunder grad ≥ 3) forbundet med antiangiogen behandling observeret hos patienter behandlet med ramucirumab i kliniske studier omfattede: gastrointestinale perforationer, infusionsrelaterede reaktioner og proteinuri (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kolorektal cancer

Ramucirumab i kombination med FOLFIRI

Hos mCRC-patienter, som blev behandlet med ramucirumab plus FOLFIRI i RAISE-studiet, var proteinuri (1,5 %) den hyppigste bivirkning ($\geq 1\%$), som medførte seponering af ramucirumab. De hyppigste bivirkninger ($\geq 1\%$), der medførte seponering af en eller flere af FOLFIRI-komponenterne, var neutropeni (12,5 %), trombocytopeni (4,2 %), diarré (2,3 %) og stomatitis (2,3 %). 5-FU bolus var den FOLFIRI-komponent, der hyppigst blev seponeret.

Bivirkninger fra andre kilder

Tabel 8: Bivirkninger forbundet med ramucirumab rapporteret i kliniske studier og gennem bivirkningsrapportering efter markedsføring

Systemorganklasse (MedDRA)	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Hæmangiom			
Blod og lymfesystem			Trombotisk mikroangiopati	
Det endokrine system	Hypothyroidisme			
Nervesystemet			Posterioort reversibelt encefalopati-syndrom	
Hjerte				Hjertesvigt ^a
Vaskulære sygdomme				Aneurismer og arterielle dissektioner
Luftveje, thorax og mediastinum	Dysfoni			

^a Efter markedsføring blev der observeret hjertesvigt for ramucirumab, mest i kombination med paclitaxel. Se pkt. 4.4

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

Pædiatrisk population

Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsproblemer baseret på det begrænsede antal pædiatriske patienter behandlet med ramucirumab monoterapi i studie I4T-MC-JVDA (se afsnit 5.1). En patient i denne undersøgelse havde progressiv udvidelse af distal femoral vækstplade. Virkningen af dette fund på væksten er ikke kendt. Der blev ikke rapporteret nye sikkerhedsproblemer hos det begrænsede antal pædiatriske patienter, der blev behandlet med ramucirumab i kombinationsbehandling i studie J1S-MC-JV02 (se pkt. 5.1).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data om overdosering hos mennesker. Cyramza er givet i et fase 1-studie med op til 10 mg/kg hver anden uge uden, at der blev nået en maksimal tolereret dosis. I tilfælde af overdosering skal der anvendes understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, VEGF/VEGFR (Vaskulær Endotelial Vækstfaktor) hæmmere ATC-kode: L01FG02.

Virkningsmekanisme

Vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)-receptor 2 er den vigtigste mediator for VEGF-induceret angiogenese. Ramucirumab er et humant, receptor-målrettet antistof, som specifikt binder sig til VEGF-receptor 2 og blokerer binding af VEGF-A, VEGF-C og VEGF-D. Som følge heraf hæmmer ramucirumab ligand-stimuleret aktivering af VEGF-receptor 2 og dens *downstream* signalkomponenter, herunder p44/p42 mitogen-aktiverede proteinkinaser, neutraliserende ligland-induceret proliferation og migration af humane endotelceller.

Klinisk virkning og sikkerhed

Gastrisk cancer

RAINBOW

RAINBOW, et globalt, randomiseret, dobbeltblindet studie med Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel, blev udført med 665 patienter med lokalt recidiverende og ikke-resecerbar eller metastatisk gastrisk cancer (herunder GEJ adenokarcinom), efter platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi med eller uden antracyclin. Det primære endepunkt var samlet overlevelse (OS), og de sekundære endepunkter omfattede progressionsfri overlevelse (PFS) og total responsrate (ORR). Patienterne skulle have oplevet sygdomsprogression under førstelinjebehandling eller inden for 4 måneder efter sidste dosis af førstelinjebehandlingen og have en ECOG PS på 0-1. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få Cyramza plus paclitaxel (n = 330) eller placebo plus paclitaxel (n = 335). Randomiseringen blev stratificeret i henhold til geografisk region, tid til progression fra påbegyndelse af førstelinjebehandling (< 6 måneder versus ≥ 6 måneder) og målbarhed af sygdommen. Cyramza 8 mg/kg eller placebo blev administreret ved intravenøs infusion hver anden uge (på dag 1 og 15) i en 28-dages serie. Paclitaxel 80 mg/m² blev administreret ved intravenøs infusion på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages serie.

Størstedelen (75 %) af de patienter, der blev randomiseret i studiet, havde tidligere fået platin- og fluoropyrimidin-kombinationsbehandling uden antracyclin. Resten (25 %) havde tidligere fået platin- og fluoropyrimidin-kombinationsbehandling med antracyclin. 2/3 af patienterne havde oplevet sygdomsprogression, mens de stadig fik førstelinjebehandling (66,8 %). Baseline-patientdemografi og sygdoms karakteristika var generelt balanceret mellem grupperne: den mediane alder var 61 år, 71 % af patienterne var mænd, 61 % var kaukasere, 35 % var asiater, ECOG PS var 0 for 39 % af patienterne og 1 for 61 % af patienterne, 81 % af patienterne havde målbar sygdom, 79 % af patienterne havde gastrisk cancer, mens 21 % havde adenokarcinom i den gastroøsofagale overgang (GEJ). Størstedelen af patienterne (76 %) havde oplevet sygdomsprogression inden for 6 måneder fra påbegyndelse af førstelinjebehandlingen. For de patienter, som fik Cyramza plus paclitaxel, var den mediane behandlingsvarighed 19 uger, og for patienter, som fik placebo plus paclitaxel, var den mediane behandlingsvarighed 12 uger. Den mediane relative dosisintensitet af Cyramza var 98,6 % og 99,6 % for placebo. Den mediane relative dosisintensitet af paclitaxel var 87,7 % for Cyramza plus paclitaxel-gruppen og 93,2 % for placebo plus paclitaxel-gruppen. En lignende procentdel af patienterne ophørte med behandlingen på grund af bivirkninger: 12 % af de patienter, som fik Cyramza plus paclitaxel, sammenlignet med 11 % af de patienter, som fik placebo plus paclitaxel. 47,9 % af de patienter, som fik Cyramza plus paclitaxel, og 46,0 % af de patienter, som fik placebo plus paclitaxel, fik systemisk anticancerbehandling efter ophør med forsøgsbehandlingen.

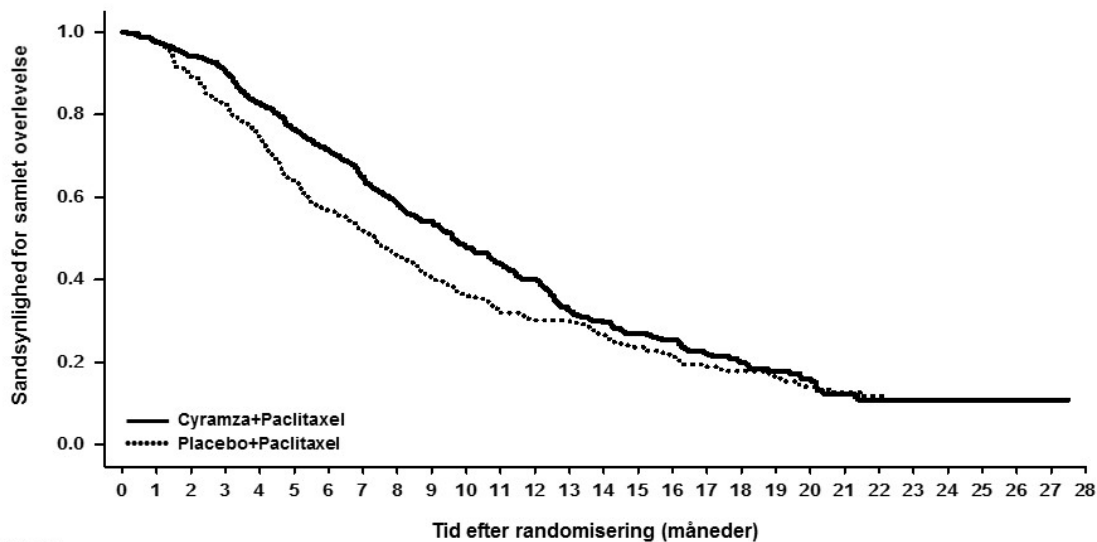
Samlet overlevelse var statistisk signifikant bedre hos de patienter, som fik Cyramza plus paclitaxel, sammenlignet med dem, som fik placebo plus paclitaxel (HR 0,807; 95 % KI: 0,678 til 0,962; $p = 0,0169$). Der var en stigning i den mediane overlevelse på 2,3 måneder til fordel for Cyramza plus paclitaxel-gruppen: 9,63 måneder i Cyramza plus paclitaxel-gruppen og 7,36 måneder i placebo plus paclitaxel-gruppen. Progressionsfri overlevelse var statistisk signifikant forbedret hos de patienter, som fik Cyramza plus paclitaxel, sammenlignet med dem, som fik placebo plus paclitaxel (HR 0,635; 95 % KI: 0,536 til 0,752; $p < 0,0001$). Der var en stigning i den mediane progressionsfri overlevelse (PFS) på 1,5 måneder til fordel for Cyramza plus paclitaxel-gruppen: 4,4 måneder i Cyramza plus paclitaxel-gruppen og 2,9 måneder i placebo plus paclitaxel-gruppen. Objektiv responsrate [ORR (komplet respons [CR] + partiel respons [PR])] var signifikant bedre hos de patienter, som fik Cyramza plus paclitaxel sammenlignet med dem, som fik placebo plus paclitaxel (oddsratio 2,140; 95 % KI: 1,499 til 3,160; $p = 0,0001$). ORR i Cyramza plus paclitaxel-gruppen var 27,9 % og 16,1 % i placebo plus paclitaxel-gruppen. Forbedringer i OS og PFS blev observeret konsistent i præspecificerede delgrupper baseret på alder, køn, race og i de fleste andre præspecificerede delgrupper. Effektsresultaterne er vist i tabel 9.

Tabel 9: Resumé af effektdata – *Intent to treat* (ITT)-population

	Cyramza plus paclitaxel n = 330	Placebo plus paclitaxel n = 335
Samlet overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Hazard ratio (95 % KI)	0,807 (0,678; 0,962)	
Stratificeret log-rank p-værdi	0,0169	
Progressionsfri overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Hazard ratio (95 % KI)	0,635 (0,536; 0,752)	
Stratificeret log-rank p-værdi	< 0,0001	
Objektiv responsrate (CR + PR)		
Objektiv responsrate - procent (95 % KCI)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Oddsratio	2,140 (1,449; 3,160)	
Stratificeret CMH p-værdi	0,0001	

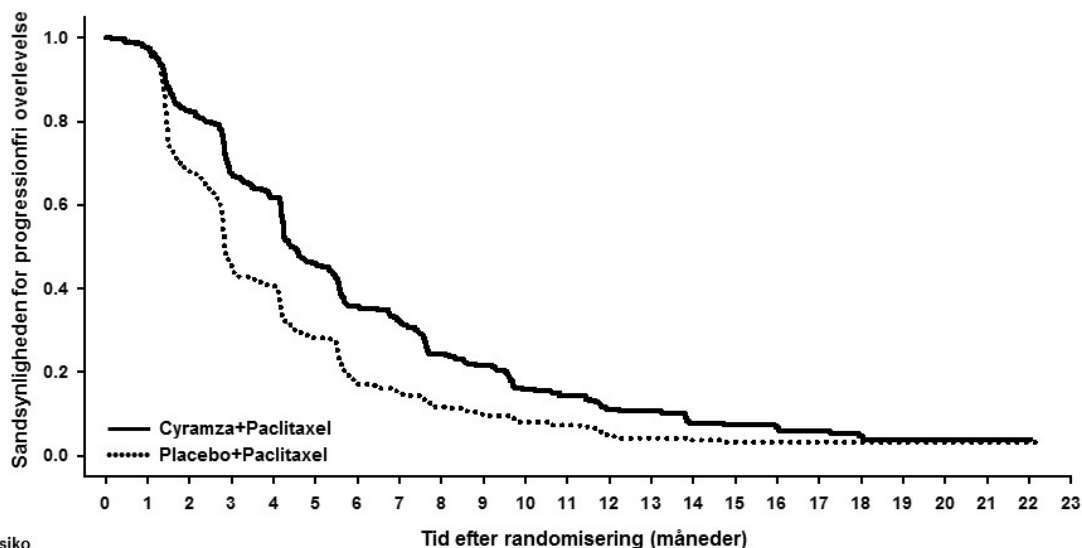
Forkortelser: KI = konfidensinterval, CR = komplet respons, PR = partiel respons, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse for Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel i RAINBOW



<u>Antal med risiko</u>		Tid efter randomisering (måneder)														
Cyramza+Paclitaxel	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0	
Placebo+Paclitaxel	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0	

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse for Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel i RAINBOW



<u>Antal med risiko</u>		Tid efter randomisering (måneder)											
Cyramza+Paclitaxel	330	259	188	104	70	43	28	15	11	7	3	1	
Placebo+Paclitaxel	335	214	124	50	34	21	12	8	5	3	3	3	

REGARD

REGARD, et multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet studie med Cyramza plus BSC versus placebo plus BSC, blev udført med 355 patienter med lokalt recidiverende og ikke-resecerbar, eller metastatisk gastrisk cancer (herunder GEJ-adenokarcinom), efter platin- eller fluoropyrimidin-baseret kemoterapi. Det primære endepunkt var OS, og de sekundære endepunkter omfattede PFS. Patienterne skulle have oplevet sygdomsprogression inden for 4 måneder efter sidste dosis af førstelinjebehandlingen for metastatisk sygdom, eller under adjuverende behandling eller inden for 6 måneder efter sidste dosis af den adjuverende behandling, og have ECOG PS på 0-1. For at blive inkluderet i studiet skulle patienterne have total bilirubin på $\leq 1,5$ mg/dl og AST og ALT ≤ 3 gange ULN, eller ≤ 5 gange ULN ved tilstedeværelse af levermetastaser.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få en intravenøs infusion af Cyramza 8 mg/kg (n = 238) eller placebo (n = 117) hver anden uge. Randomiseringen blev stratificeret i henhold til væggtab i løbet af de sidste 3 måneder (≥ 10 % versus < 10 %), geografisk region og placeringen af den primære tumor (mavesæk versus den gastroøsofagale overgang).

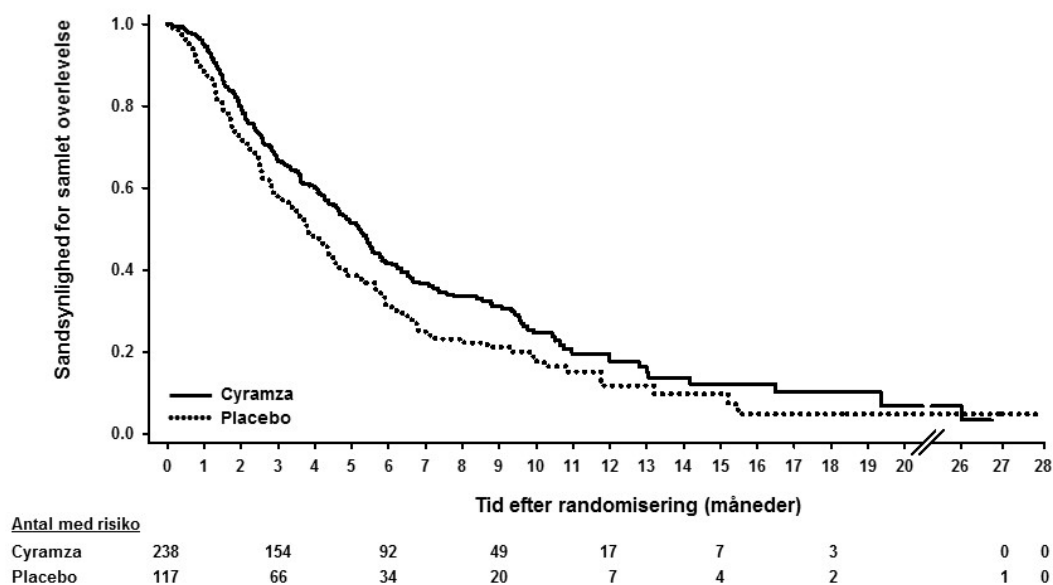
De 2 behandlingsgrupper var balanceret med hensyn til *baseline*-demografi og sygdoms karakteristika: ECOG PS var 1 for 72 % af patienterne. Der var ikke inkluderet patienter i REGARD med Child-Pugh B eller C levercirrose. 11 % af de patienter, som fik Cyramza, og 6 % af de patienter, som fik placebo, stoppede med behandlingen på grund af bivirkninger. Den samlede overlevelse var statistisk signifikant forbedret hos de patienter, som fik Cyramza sammenlignet med de patienter, som fik placebo (hazard ratio [HR] 0,776; 95 % KI: 0,603 til 0,998; p = 0,0473), svarende til en reduktion på 22 % i risikoen for død og en stigning i den mediane overlevelse til 5,2 måneder for Cyramza fra 3,8 måneder for placebo. Progressionsfri overlevelse var statistisk signifikant forbedret hos patienter, som fik Cyramza sammenlignet med patienter, som fik placebo (hazard ratio [HR] 0,483; 95 % KI: 0,376 til 0,620; p = 0,0001), svarende til en reduktion på 52 % i risikoen for progression eller død og en stigning i den mediane progressionsfri overlevelse til 2,1 måneder for Cyramza fra 1,3 måneder for placebo. Effektræsultaterne er vist i tabel 10.

Tabel 10: Resumé af effektdata - ITT-population

	Cyramza n = 238	Placebo n = 117
Samlet overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Hazard ratio (95 % KI)	0,776 (0,603; 0,998)	
Stratificeret log-rank p-værdi	0,0473	
Progressionsfri overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Hazard ratio (95 % KI)	0,483 (0,376; 0,620)	
Stratificeret log-rank p-værdi	< 0,0001	
12-ugers PFS-rate % (95 % KI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Forkortelser: KI = konfidensinterval

Figur 3: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse for Cyramza versus placebo i REGARD



Baseret på begrænsede data vedrørende REGARD-patienter med HER2-positiv gastrisk cancer eller GEJ adenokarcinom samt patienter tidligere behandlet med trastuzumab (i RAINBOW), vurderes det som usandsynligt, at Cyramza har en skadelig virkning eller ingen virkning hos patienter med HER2-positiv gastrisk cancer. *Post hoc* ikke-stratificerede subgruppeanalyser af RAINBOW-patienter, som tidligere var behandlet med trastuzumab (n = 39), tyder på en overlevelsesfordel for disse patienter (HR 0,679, 95 % KI 0,327; 1,419), og viste en fordel mht. progressionsfri overlevelse (PFS) (HR 0,399, 95 % KI 0,194; 0,822).

Kolorektal cancer

RAISE

RAISE var et globalt, randomiseret, dobbeltblindt studie med Cyramza plus FOLFIRI *versus* placebo plus FOLFIRI til patienter med mCRC, som havde sygdomsprogression under eller efter førstelinjebehandling med bevacizumab, oxaliplatin og et fluorpyrimidin. Patienterne skulle have ECOG- performancestatus (PS) 0 eller 1 og sygdomsprogression indenfor 6 måneder efter den sidste dosis af førstelinjebehandlingen. Patienterne skulle have tilstrækkelig lever-, nyre- og koagulationsfunktion. Patienter med tidligere ukontrolleret arvelig eller erhvervet blødnings- eller trombotiske sygdomme, nyligt tilfælde af svær (grad ≥ 3) blødning, eller som havde haft en arteriel tromboembolisk hændelse (ATE) indenfor 12 måneder før randomisering, blev ekskluderet. Patienter blev også ekskluderet, hvis de havde haft en af følgende: en ATE, grad 4 hypertension, grad 3 proteinuri, en grad 3-4 blødningshændelse eller tarmp perforation under førstelinjebehandling med bevacizumab.

I alt 1.072 patienter blev randomiseret (1:1) til enten Cyramza (n = 536) 8 mg/kg eller placebo (n = 536) i kombination med FOLFIRI. Alle lægemidler blev administreret intravenøst. FOLFIRI-regimet var: Irinotecan 180 mg/m² administreret over 90 minutter og folinsyre 400 mg/m² administreret samtidigt over 120 minutter, efterfulgt af bolus fluoruracil (5-FU) 400 mg/m² over 2-4 minutter og efterfulgt af 5-FU 2.400 mg/m² administreret ved kontinuerlig infusion over 46-48 timer. Behandlingsserierne i begge arme blev gentaget hver 2. uge. De patienter, som seponerede en eller flere af komponenterne på grund af en bivirkning, fik lov til at fortsætte behandlingen med den eller de andre behandlingskomponenter indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det primære endepunkt var OS, og de sekundære endepunkter inkluderede PFS, objektiv responsrate (ORR) og livskvalitet (*Quality of life* (QoL)) bedømt ved *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30. Randomiseringen var stratificeret efter geografisk region, tumor KRAS-status (mutant eller *wild-type*) og tid til sygdomsprogression (TTP) efter påbegyndelse af førstelinjebehandling (< 6 måneder *versus* ≥ 6 måneder).

Demografiske og *baseline*-karakteristika for ITT-populationen var sammenlignelige mellem de 2 behandlingsarme. Median-alderen var 62 år, og 40 % af patienterne var ≥ 65 år, 57 % af patienterne var mænd, 76 % var kaukasiere og 20 % asiater, 49 % havde ECOG-PS 0, 49 % af patienterne havde KRAS-muterende tumorer, og 24 % af patienterne havde TTP < 6 måneder efter påbegyndelse af førstelinjebehandling. Der blev givet systemisk anti-cancerbehandling efter afslutning af studiet til 54 % af de patienter, der fik Cyramza plus FOLFIRI, og til 56 % af de patienter, der fik placebo plus FOLFIRI.

Den samlede overlevelse var statistisk signifikant bedre hos de patienter, der fik Cyramza plus FOLFIRI, sammenlignet med dem, der fik placebo plus FOLFIRI (HR 0,844; 95 % KI: 0,730-0,976; p = 0,0219). Der var en øget median overlevelse på 1,6 måned til fordel for Cyramza plus FOLFIRI: 13,3 måneder i Cyramza plus FOLFIRI-armen og 11,7 måneder i placebo plus FOLFIRI-armen. Progressionsfri overlevelse var statistisk signifikant forbedret hos de patienter, der fik Cyramza plus FOLFIRI, sammenlignet med dem, der fik placebo plus FOLFIRI (HR 0,793; 95 % KI: 0,697-0,903; p = 0,0005). Der var en øget median PFS på 1,2 måneder til fordel for Cyramza plus FOLFIRI: 5,7 måneder i Cyramza plus FOLFIRI-armen og 4,5 måneder i placebo plus FOLFIRI-armen. Effekteresultaterne er vist i tabel 11 og figur 4 og 5.

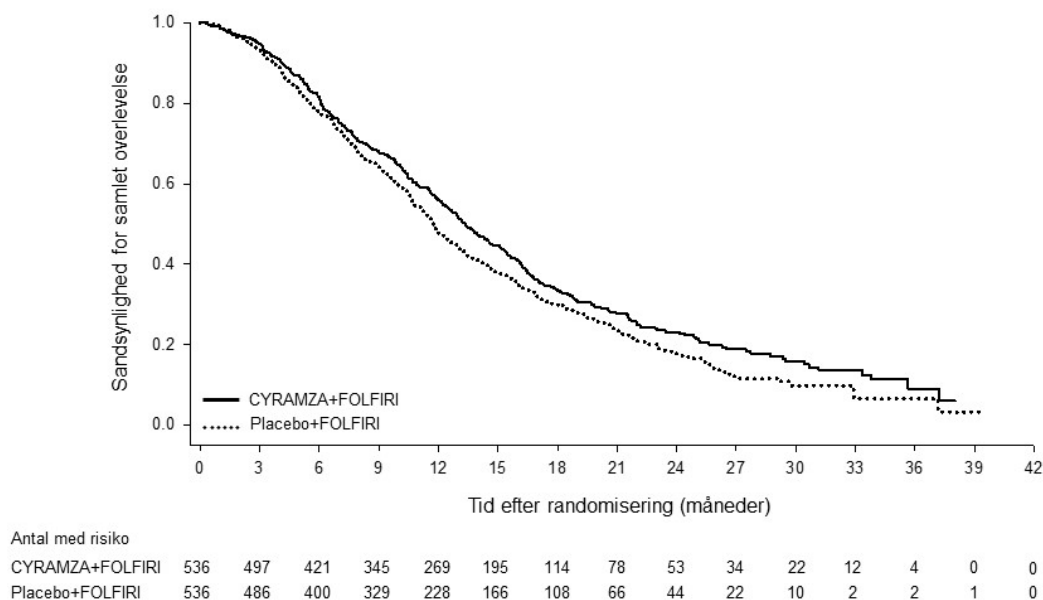
Der blev udført præspecificerede analyser af OS og PFS i forhold til stratificeringsfaktorer. HR for OS var 0,82 (95 % KI: 0,67-1,0) hos patienter med KRAS *wild type* tumor, og 0,89 (95 % KI: 0,73-1,09) hos patienter med KRAS-muterende tumor. HR for OS var 0,86 (95 % KI: 0,73-1,01) for patienter med TTP ≥ 6 måneder efter påbegyndelse af førstelinjebehandling og 0,86 (95 % KI: 0,64-1,13) for patienter med TTP < 6 måneder efter påbegyndelse af førstelinjebehandling. Præspecificerede subgruppeanalyser af både PFS og OS i forhold til alder (< 65 og ≥ 65 år), køn, race, ECOG-PS (0 eller ≥ 1), antal involverede organer, kun levermetastaser, lokalisering af primær tumor (kolon eller rektum), karcinoembryonalt antigen-niveau (< 200 µg/ml, ≥ 200 µg/ml) viste alle en behandlingseffekt til fordel for Cyramza plus FOLFIRI over for placebo plus FOLFIRI. I 32 af de 33 præspecificerede subgruppeanalyser af OS var HR < 1,0. Den eneste subgruppe med HR > 1 var patienter med sygdomsprogression < 3 måneder efter påbegyndelse af førstelinjebehandling med bevacizumab (HR 1,02 [95 % KI: 0,68-1,55]). Denne ene subgruppe er en gruppe, hvis sygdom må anses for at være aggressiv og relativt refraktær i forhold til førstelinjebehandling. I begge behandlingsarme havde de patienter, som fik neutropeni, en længere median OS sammenlignet med de patienter, som ikke fik neutropeni. Den mediane OS for patienter med enhver grad af neutropeni var længere i ramucirumab-armen (16,1 måneder) end i placebo-armen (12,6 måneder). Median OS for de patienter, der ikke fik neutropeni, var 10,7 måneder i begge arme.

Tabel 11: Resumé af effektdata - ITT-population

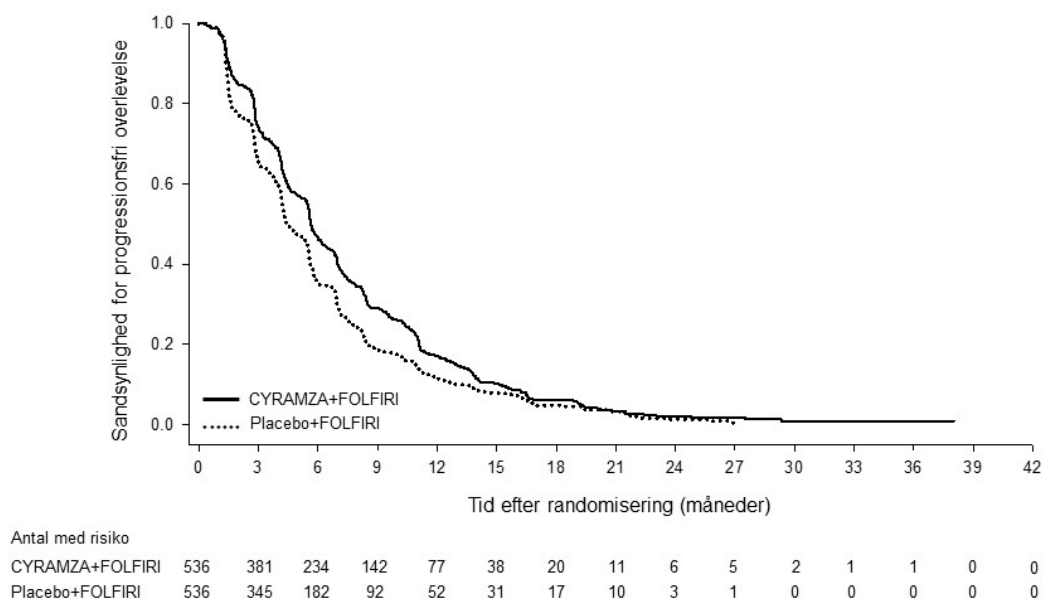
	Cyramza plus FOLFIRI n = 536	Placebo plus FOLFIRI n = 536
Samlet overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Hazard ratio (95 % KI)	0,84 (0,73; 0,98)	
Stratificeret log-rank p-værdi	0,022	
Progressionsfri overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Hazard ratio (95 % KI)	0,79 (0,70; 0,90)	
Stratificeret log-rank p-værdi	< 0,001	

Forkortelser: KI = Konfidensinterval

Figur 4: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse for Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI i RAISE



Figur 5: Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse for Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI i RAISE



ORR var sammenlignelig for de 2 behandlingsarme (13,4 % versus 12,5 % for henholdsvis ramucirumab plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI). Hyppigheden af sygdomskontrol (komplet respons plus partiel respons plus stabil sygdom) var numerisk højere i ramucirumab plus FOLFIRI-armen sammenlignet med placebo plus FOLFIRI-armen (henholdsvis 74,1 % versus 68,8 %). For EORTC QLQ-C30 rapporterede patienter i ramucirumab plus FOLFIRI-armen om et forbigående fald i QoL på de fleste af skalaerne sammenlignet med patienter i placebo plus FOLFIRI-armen. Efter den første behandlingsmåned blev der kun rapporteret få forskelle mellem de 2 arme.

NSCLC

RELAY

RELAY var et globalt, randomiseret, dobbeltblindet, fase 3 studie med Cyramza plus erlotinib versus placebo plus erlotinib. Patienterne blev randomiseret 1:1 ved studiestart; 449 tidligere ubehandlede patienter med metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) exon 19 deletion eller exon 21 (L858R) aktiverende mutationer. Egnede patienter var ECOG PS 0 eller 1. Patienter med CNS-metastaser eller kendte T790M EGFR-mutationer ved baseline blev ekskluderet fra studiet. Patienter med høj risiko for blødning, kardiovaskulære hændelser, inklusiv patienter som havde oplevet arterielle tromboemboliske hændelser i løbet af 6 måneder inden studiestart, blev også ekskluderet fra studiet.

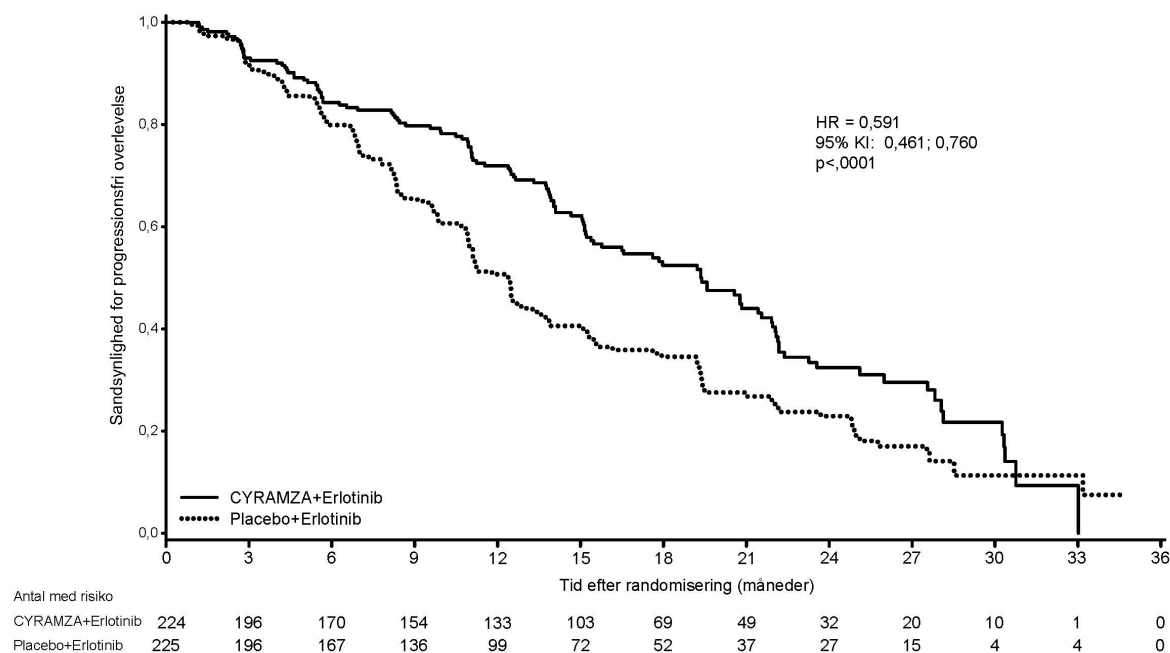
Demografi og baselinekarakteristika var balanceret mellem armene. 77 % af patienterne var asiatiske og 22 % var kaukasiske. Patienter behandlet med Cyramza plus erlotinib oplevede en statistisk signifikant forbedring i progressionsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med patienter behandlet med placebo plus erlotinib (tabel 12). Konsistente resultater blev observeret på tværs af undergrupperne, som inkluderede exon 19 deletion og exon 21 (L858R) substitution, alder, race (kaukasisk HR: 0,618, asiatisk HR: 0,638), rygere og ikke-rygere. Data for total overlevelse (OS) var umodne på tidspunktet for den endelige PFS-analyse (17,6 % modne). Effektræsultater i RELAY er vist i tabel 12 og figur 6.

Tabel 12: Resumé af effektdata i RELAY – *intent to treat* (ITT) population

	Cyramza plus erlotinib n=224	Placebo plus erlotinib n=225
Progressionsfri overlevelse		
Antal hændelser (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Median – måneder (95 % KI)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
<i>Hazard</i> ratio (95 % KI)	0,591 (0,461; 0,760)	
Stratificeret log-rank p-værdi	<0,0001	
Interim - Samlet overlevelse		
Antal dødsfald (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Median – måneder (95 % KI)	NR	NR
<i>Hazard</i> ratio (95 % KI)	0,832 (0,532; 1,303)	
Stratificeret log-rank p-værdi	0,4209	
Objektiv responsrate (Komplet Respons + Partielt Respons)		
Rate – procent (95 % KI)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
KR, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
PR, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Varighed af respons		
	n = 171	n = 168
Antal hændelser (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Median – måneder (95 % KI)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 1,29)
<i>Hazard</i> ratio (95 % KI)	0,619 (0,477; 0,805)	
Ikke-stratificeret log-rank p-værdi	0,0003	

Forkortelser: KI = konfidensinterval, NR = ikke nået, KR = komplet respons, PR = partiel respons. Hierarkisk testprocedure blev benyttet for at vurdere total overlevelse. Samlet overlevelse blev kun vurderet hvis PFS var signifikant. Begge endepunkter var alfabeteskyttet.

Figur 6: Kaplan-Meier kurver for progressionsfri overlevelse af Cyramza plus erlotinib versus placebo plus erlotinib i RELAY



REVEL

REVEL, et randomiseret, dobbeltblindt studie med Cyramza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel, blev udført med 1.253 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk planocellulær eller ikke-planocellulær NSCLC med sygdomsprogression under eller efter en platinbaseret behandling. Det primære endepunkt var OS. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til Cyramza plus docetaxel (n = 628) eller placebo plus docetaxel (n = 625). Randomiseringen var stratificeret efter geografisk region, køn, tidligere vedligeholdelsesbehandling og ECOG-PS. Cyramza 10 mg/kg eller placebo og docetaxel 75 mg/m² blev hver især administreret ved intravenøs infusion på dag 1 i en serie på 21 dage. På centre i den østlige del af Asien blev der administreret en reduceret docetaxeldosis på 60 mg/m² hver 21. dag. Patienter med nylig alvorlig pulmonal, gastrointestinal eller postoperativ blødning, tegn på CNS-blødning, tumor involverende de større luftveje eller blodårer, intra-tumorkavitation og tidligere signifikant blødning eller ukontrollerede trombotiske sygdomme blev ekskluderet. Patienter, som var i enhver form for terapeutisk antikoagulationsbehandling og/eller i kronisk behandling med nonsteroidale anti-inflammatoriske lægemidler eller andre trombocyt-funktionshæmmende midler, og patienter med ubehandlede, klinisk ustabile hjerne/CNS-metastaser blev også ekskluderet. Acetylsalicyldoser op til 325 mg/dag var tilladt (se pkt. 4.4). Der var inkluderet et begrænset antal af ikke-kaucasier, specielt sorte patienter (2,6 %). Der er derfor begrænset erfaring med kombinationen af ramucirumab og docetaxel hos disse patienter med fremskreden NSCLC såvel som hos patienter med nedsat nyrefunktion, kardiovaskulær sygdom og svær overvægt.

Patienternes demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var generelt velbalanceret mellem armene: Medianalderen var 62 år, 67 % af patienterne var mænd, 82 % var kaukasier, 13 % asiater; ECOG-PS var 0 for 32 % af patienterne og 1 for 67 % af patienterne, 73 % af patienterne havde ikke-planocellulær histologi, og 26 % havde planocellulær histologi. De hyppigste tidligere behandlinger inkluderede pemetrexed (38 %), gemcitabin (25 %), taxan (24 %) og bevacizumab (14 %), 22 % af patienterne havde tidligere fået vedligeholdelsesbehandling. Den mediane varighed af docetaxelbehandlingen var 14,1 uger for ramucirumab plus docetaxel-armen (med en median på 4,0 modtagne infusioner) og 12,0 uger for placebo plus docetaxel-armen (med en median på 4,0 modtagne infusioner).

OS var statistisk signifikant bedre hos de patienter, der fik Cyramza plus docetaxel, sammenlignet med dem, som fik placebo plus docetaxel (HR 0,857; 95 % KI: 0,751-0,979; p = 0,024). Der var en øget median overlevelse på 1,4 måneder til fordel for Cyramza plus docetaxel-armen: 10,5 måneder i Cyramza plus docetaxel-armen og 9,1 måneder i placebo plus docetaxel-armen. PFS var statistisk signifikant bedre hos de patienter, der fik Cyramza plus docetaxel, sammenlignet med dem, som fik placebo plus docetaxel (HR 0,762; 95 % KI: 0,677-0,859; p < 0,001). Der var en øget median PFS på 1,5 måneder til fordel for Cyramza plus docetaxel-armen: 4,5 måneder i Cyramza plus docetaxel-armen og 3 måneder i placebo plus docetaxel-armen. ORR var signifikant øget hos patienter, der fik Cyramza plus docetaxel, sammenlignet med dem, som fik placebo plus docetaxel (22,9 % vs. 13,6 %, p < 0,001). Den primære QoL-analyse viste samme tid til forværring for alle *Lung Cancer Symptom Scale* (LCSSS)-parametre i de 2 behandlingsarme.

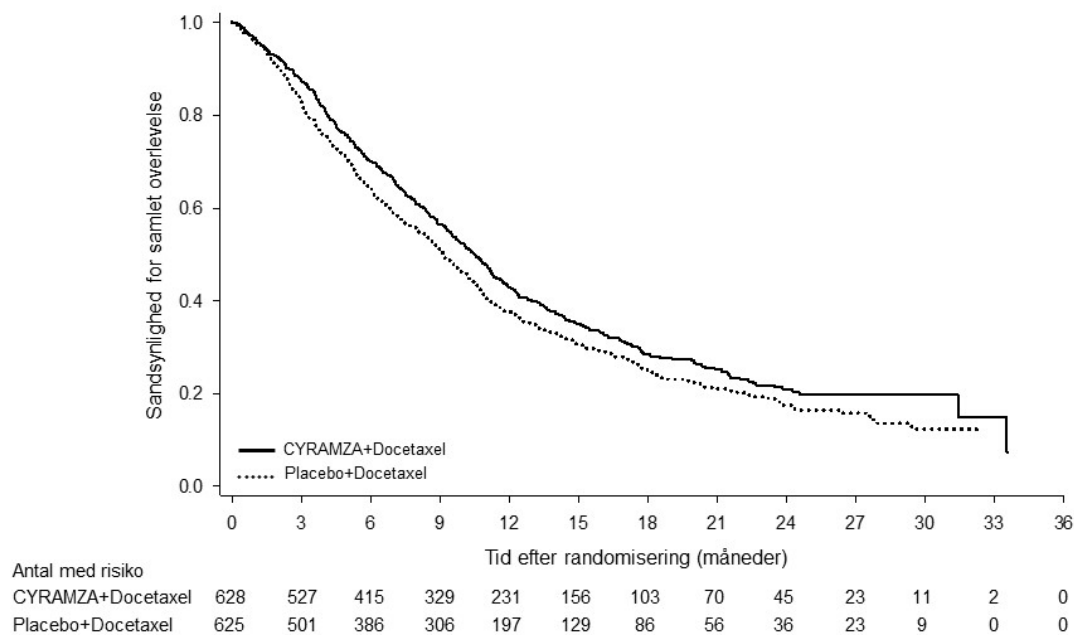
En konsistent forbedring (ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel) i PFS og OS blev observeret i vigtige subgrupper. Subgrupperesultater for OS inkluderede følgende: ikke-planocellulær histologi (HR 0,83; 95 % KI: 0,71-0,97; median OS [mOS]: 11,1 vs 9,7 måneder) og planocellulær histologi (HR 0,88; 95 % KI: 0,69-1,13; mOS: 9,5 vs 8,2 måneder); patienter med tidligere vedligeholdelsesbehandling (HR 0,69; 95 % KI: 0,51-0,93; mOS: 14,4 vs 10,4 måneder); tid siden start af tidligere behandling < 9 måneder (HR 0,75; 95 % KI: 0,64-0,88; mOS: 9,3 vs 7,0 måneder); patienter < 65 år (HR 0,74, 95 % KI: 0,62-0,87; mOS: 11,3 vs 8,9 måneder). Der er observeret en tendens til mindre effekt jo højere alder hos patienter, som fik ramucirumab plus docetaxel til behandling af fremskreden NSCLC med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1). Der blev ikke observeret forskelle i effekten mellem de 2 behandlingsarme i subgrupperne af patienter ≥ 65 år (OS HR 1,10, 95 % KI: 0,89-1,36; median OS [mOS]: 9,2 vs 9,3 måneder, se pkt. 4.4), af patienter tidligere behandlet med taxan (HR 0,81; 95 % KI: 0,62-1,07; mOS 10,8 vs 10,4 måneder) og for dem, hvor tiden siden påbegyndelse af tidligere behandling var ≥ 9 måneder (HR 0,95; 95 % KI: 0,75-1,2; mOS: 13,7 vs 13,3 måneder). Effektdata er vist i tabel 13.

Tabel 13: Resumé af effektdata - ITT-population

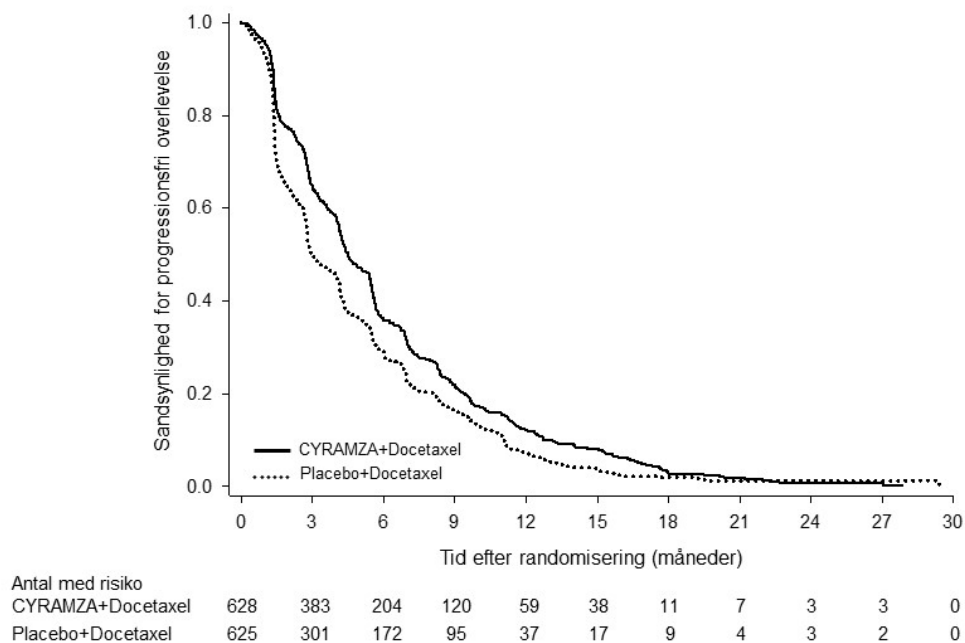
	Cyramza plus docetaxel n = 628	Placebo plus docetaxel n = 625
Samlet overlevelse, måneder		
Median – måneder (95 % KI)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
<i>Hazard</i> ratio (95 % KI)	0,857 (0,751; 0,979)	
Stratificeret log-rank p-værdi	0,024	
Progressionsfri overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
<i>Hazard</i> ratio (95 % KI)	0,762 (0,677; 0,859)	
Stratificeret log-rank p-værdi	< 0,001	
Objektiv responsrate (CR + PR)		
Objektiv responsrate – procent (95 % KI)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
Stratificeret CMH p-værdi	< 0,001	

Forkortelser: KI = konfidensinterval, CR = komplet respons, PR = partiel respons, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Figur 7: Kaplan-Meier-kurver for samlet overlevelse for Cyramza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel i REVEL



Figur 8: Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse for Cyramza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel i REVEL



Hepatocellulært karcinom

REACH-2

REACH-2 var et globalt, randomiseret, dobbeltblindet studie med Cyramza plus BSC versus placebo plus BSC, der randomiserede (2:1) 292 patienter med HCC, som havde serum AFP ≥ 400 ng/ml ved indgangen i studiet. Patienter, der indgik i dette studie, havde sygdomsprogression under eller efter tidligere sorafenibbehandling eller var intolerante overfor sorafenib. Egnede patienter havde Child Pugh A (score < 7), kreatinclearance ≥ 60 ml/min og ECOG PS på 0 eller 1. Derudover var patienterne enten Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadie B samt ikke længere egnede til lokalregional terapi eller BCLC stadie C. Patienter med hjernemetastaser, leptomeningeal sygdom, ukontrolleret rygmarvskompression, tidligere eller nuværende hepatisk encefalopati eller klinisk relevant ascites, alvorlig variceblødning i løbet af 3 måneder før behandling, eller gastriske- eller øsofageale varicer med høj risiko for blødning blev ekskluderet fra studiet. Det primære endepunkt var samlet overlevelse. Tærsklen for forhøjet AFP for inklusion i REACH-2 blev bestemt ud fra overlevelsesresultaterne fra en præspecificeret subgruppe eksplorativ analyse fra REACH, et tidligere gennemført, støttende klinisk fase 3-studie af 565 HCC-patienter, som var randomiseret (1:1) til enten Cyramza plus BSC eller placebo plus BSC, og som havde sygdomsprogression under eller efter tidligere sorafenibbehandling.

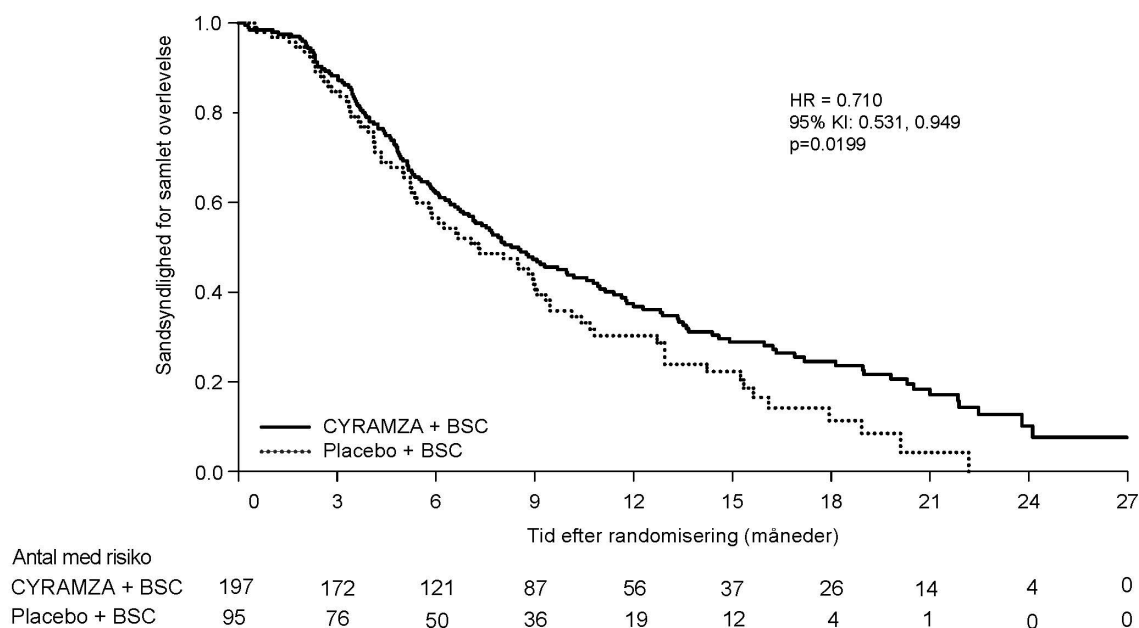
I REACH-2 var patienternes demografi og sygdoms karakteristika ved *baseline* generelt balanceret mellem armene, bortset fra AFP, som var lavere i placeboarmen. Patienter behandlet med Cyramza oplevede en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse sammenlignet med placebo (tabel 14). Det primære effektmål i REACH-2 blev understøttet af en statistisk signifikant forbedring i progressionsfri overlevelse hos patienter behandlet med Cyramza sammenlignet med placebobehandlede patienter. Den relative behandlingseffekt (vurderet ved HR) af Cyramza sammenlignet med placebo var generelt konsistent på tværs af subgrupper, herunder alder, race, sygdomsætiologi og årsag til seponering af sorafenib (progressiv sygdom vs. intolerance). En relevant sammenhæng mellem eksponering og effekt blev observeret for ramucirumab i REACH-2 (se pkt. 5.2). REACH-2-effektresultater er vist i tabel 14 og figur 9.

Tabel 14: Resumé af effektdata i REACH-2 – *Intent to treat* (ITT) population

	Cyramza n = 197	Placebo n = 95
Samlet overlevelse, måneder		
Median (95% KI)	8,51 (7,00; 10,58)	7,29 (5,42; 9,07)
<i>Hazard</i> ratio (95% KI)	0,710 (0,531; 0,949)	
Stratificeret log-rank p-værdi	0,0199	
Progressionsfri overlevelse, måneder		
Median (95% KI)	2,83 (2,76; 4,11)	1,61 (1,45; 2,69)
<i>Hazard</i> ratio (95% KI)	0,452 (0,339; 0,603)	
Stratificeret log-rank p-værdi	$< 0,0001$	
Objektiv responsrate (CR + PR)		
ORR % (95% KI)	4,6 (1,7; 7,5)	1,1 (0,0; 3,1)
p-værdi	0,1697	

Forkortelser: KI = konfidensinterval, CR = komplet respons, ORR = objektiv responsrate og PR = partiel respons.

Figur 9: Kaplan-Meier kurver for samlet overlevelse for Cyramza versus placebo i REACH-2



Patienter med Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ((ECOG-PS) \geq 2
Patienter med ECOG-score \geq 2 blev ekskluderet fra de pivotale studier for alle indikationer.
Sikkerheden ved og effekten af Cyramza er derfor ukendt i denne patientpopulation.

Immunogenicitet

Patienter i to fase 3-studier, RAINBOW og REGARD, blev testet på flere forskellige tidspunkter for anti-drug antistoffer (ADA'er). Prøver fra 956 patienter blev undersøgt: 527 patienter, som fik ramucirumab, og 429 kontrolpatienter blev testet. 11 (2,2 %) af de patienter, som fik ramucirumab, og 2 (0,5 %) kontrolpatienter udviklede ADA'er. Ingen af patienterne med ADA'er oplevede en infusionsrelateret reaktion (IRR). Ingen patienter havde neutraliserende antistoffer over for ramucirumab. Der er utilstrækkelige data til at vurdere effekterne af ADA'erne på effekten af eller sikkerheden ved ramucirumab.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Cyramza i alle undergrupper af den pædiatriske population med gastrisk cancer, adenokarcinom i kolon og rektum, lungecancer og levercancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Sikkerheden og farmakokinetiken (PK) for ramucirumab, som et enkelt middel, blev evalueret i I4T-MC-JVDA, et multicenter, open label, fase 1-studie hos pædiatriske og unge voksne patienter i alderen 1 til 21 år for at bestemme den anbefalede fase 2-dosis (RP2D). Undersøgelsen bestod af 2 dele. I del A blev ramucirumab administreret i en dosis på 8 mg/kg eller 12 mg/kg intravenøst i løbet af 60 minutter hver anden uge til 23 patienter med tilbagevendende eller refraktære ikke-CNS-tumorer. En maksimal tolereret dosis blev ikke opnået. RP2D blev bestemt til at være 12 mg/kg, når den blev givet hver anden uge. I del B blev ramucirumab administreret ved RP2D til 6 patienter med tilbagevendt eller refraktære CNS-tumorer til evaluering af tolerabilitet i denne population. Ingen tumorrespons blev observeret i hverken del A eller B.

Effekten og sikkerheden af ramucirumab i kombination med gemcitabin og docetaxel sammenlignet med gemcitabin og docetaxel alene blev evalueret i J1S-MC-JV02 (JV02), et randomiseret, globalt fase 2-multicenterstudie med 23 pædiatriske patienter og unge voksne i alderen 36 måneder til 29 år med recidiverende, tilbagevendende eller progressiv synovial sarkom (SS). Randomisering (2:1) blev stratificeret efter stadie ved tilbagefald (metastatisk sygdom versus lokalt avanceret). Studiet blev afsluttet uden formel evaluering af det primære PFS-endepunkt, da JV02 ved interimfutilitetsanalysen ikke opfyldte den forhånds specificerede konfidens på 60 % i behandlingsoverlegenhed (PFS HR på mindre end 1 for SS). Der var ét delvist respons og intet fuldstændigt respons i forsøgsarmen. Ingen respons, hverken fuldstændigt eller delvist, blev observeret i kontrolarmen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter dosisregimet med 8 mg/kg hver anden uge var de geometriske middelværdier for ramucirumab C_{\min} i serum, inden administration af den 4. og 7. dosis ramucirumab givet som monoterapi, ved fremskreden gastrisk cancer henholdsvis 49,5 µg/ml (interval 6,3-228 µg/ml) og 74,4 µg/ml (interval 13,8-234 µg/ml). Hos HCC-patienter var de geometriske middelværdier for ramucirumab C_{\min} i serum inden administration af den 2., 4. og 7. dosis ramucirumab henholdsvis 23,5 µg/ml (interval 2,9-76,5 µg/ml), 44,1 µg/ml (interval 4,2-137 µg/ml) og 60,2 µg/ml (interval 18,3-123 µg/ml).

Ved dosisregimet med 8 mg/kg ramucirumab hver 2. uge i kombination med FOLFIRI var de geometriske middelværdier af ramucirumab- C_{\min} i serum fra patienter med mCRC henholdsvis 46,3 µg/ml (interval 7,7-119 µg/ml) og 65,1 µg/ml (interval 14,5-205 µg/ml) inden administration af den 3. og 5. dosis ramucirumab.

Ved dosisregimet med 10 mg/kg ramucirumab hver 3. uge i kombination med docetaxel var de geometriske middelværdier af ramucirumab- C_{\min} i serum fra patienter med NSCLC henholdsvis 28,3 µg/ml (interval 2,5-108 µg/ml) og 38,4 µg/ml (interval 3,1-128 µg/ml) inden administration af den 3. og 5. dosis ramucirumab.

Efter dosisregimet på 10 mg/kg ramucirumab hver 2. uge i kombination med erlotinib var de geometriske middelværdier af ramucirumab- C_{\min} i serum fra patienter med NSCLC henholdsvis 68,5 µg/ml (interval 20,3-142 µg/ml) og 85,7 µg/ml (interval 36,0-197 µg/ml) inden administration af 4. og 7. dosis af ramucirumab.

Absorption

Cyramza administreres som en intravenøs infusion. Der er ikke udført studier med andre administrationsveje.

Fordeling

Baseret på en populationsfarmakokinetisk (PopPK) model var det gennemsnitlige distributionsvolumen (variationskoefficient [CV%]) ved *steady state* for ramucirumab 5,4 l (15 %).

Biotransformation

Metabolismen for ramucirumab er ikke undersøgt. Antistoffer fjernes hovedsageligt ved katabolisme.

Elimination

Baseret på PopPK var middel-clearance (CV %) for ramucirumab 0,015 l/time (30 %) og middelhalveringstiden var 14 dage (20 %).

Tids- og dosisafhængighed

Der var ingen klar afvigelse fra dosisproportionaliteten i farmakokinetikken for ramucirumab fra 6 mg/kg til 20 mg/kg. En akkumuleringsratio på 1,5 blev observeret for ramucirumab ved dosering hver anden uge. Baseret på simuleringer ved brug af PopPK-modellen vil *steady state* være opnået ved den 6. dosis.

Ældre

Baseret på PopPK var der ingen forskel i eksponering for ramucirumab hos patienter ≥ 65 år sammenlignet med patienter < 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle studier for at vurdere effekten af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken for ramucirumab. Baseret på PopPK var eksponeringen for ramucirumab den samme hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] ≥ 60 til < 90 ml/min), moderat nedsat nyrefunktion (CrCl ≥ 30 til < 60 ml/min) og svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 15 - 29 ml/min) som hos patienter med normal nyrefunktion (CrCl ≥ 90 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier for at vurdere effekten af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken for ramucirumab. Baseret på PopPK var eksponeringen for ramucirumab den samme hos patienter med let nedsat leverfunktion (total-bilirubin $> 1,0$ - $1,5$ gange øvre normalgrænse (ULN) og enhver ASAT eller total-bilirubin $\leq 1,0$ ULN og ASAT $> ULN$) og moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin $> 1,5$ - $3,0$ ULN og enhver AST) som hos patienter med normal leverfunktion (total-bilirubin og ASAT $\leq ULN$). Ramucirumab er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (total-bilirubin $> 3,0$ gange ULN og enhver ASAT).

Pædiatrisk population

Eksponering af ramucirumab hos pædiatriske og unge voksne patienter (børn > 12 måneder og < 21 år) med refraktær faste tumorer, inklusive CNS-tumorer efter en enkelt dosis eller flere doser på 8 mg/kg eller 12 mg/kg, svarede til den opnåede eksponering hos voksne patienter. Yderligere var eksponering af ramucirumab efter en dosis på 12 mg/kg den samme i aldersgruppen > 12 måneder til < 21 år.

Andre særlige populationer

Baseret på PopPK har følgende kovarianter ingen indvirkning på ramucirumabs fordeling: alder, køn, race, albuminniveau. Disse og andre undersøgte faktorer havde $< 20\%$ effekt på ramucirumabs fordeling. Legemsvægt betragtes som en signifikant kovariant for ramucirumabs farmakokinetik og støtter derved doseringen baseret på legemsvægt.

Eksponering/respons-sammenhæng

Virkning

I alle pivotale studier indikerede eksponerings-respons-analyser, at effekten var korreleret til eksponeringen for ramucirumab. Effekten, målt som forbedring i OS, var associeret med øget grad af ramucirumabeksponering opnået ved administration af 8 mg/kg ramucirumab givet hver 2. uge og ved 10 mg/kg ramucirumab givet hver 3. uge. En forbedring i PFS var også forbundet med øget ramucirumab-eksponering ved fremskreden gastrisk cancer, NSCLC med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi og mCRC.

I REACH-2-studiet blev der for HCC observeret en relevant sammenhæng mellem eksponering og effekt for ramucirumab, hvilket viste, at kun patienter med en eksponering over medianen oplevede en forbedring i OS sammenlignet med placebo. Disse forhold mellem eksponering og effekt blev opretholdt efter justering for andre prognostiske faktorer. En behandlingseffekt på PFS blev observeret for alle eksponeringsniveauer ved administration af 8 mg/kg ramucirumab givet hver 2. uge. Denne sammenhæng blev ikke observeret i RELAY-studiet ved NSCLC med 10 mg/kg ramucirumab plus erlotinib givet hver 2. uge.

Sikkerhed

I RAINBOW-studiet var der hyppigere forekomst af grad ≥ 3 hypertension, neutropeni og leukopeni ved øget ramucirumabeksponering.

I RAISE-studiet var der hyppigere forekomst af grad ≥ 3 neutropeni ved øget ramucirumabeksponering.

I RELAY-studiet blev der ikke identificeret en sammenhæng mellem eksponering og sikkerhed for de valgte sikkerhedsendepunkter, inklusiv grad ≥ 3 hypertension, diarré, proteinuri og akneiform dermatitis.

I REVEL-studiet var der hyppigere forekomst af grad ≥ 3 febril neutropeni og hypertension ved øget ramucirumabeksponering.

I de samlede data fra REACH-2 og REACH (patienter med alfaføtoprotein ≥ 400 ng/ml) blev forekomsten af grad ≥ 3 hypertension øget ved højere ramucirumab-eksponering.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført dyreforsøg for at teste ramucirumab for potentiale for karcinogenicitet eller genotoksicitet.

De målorganer, som blev identificeret i toksicitetsforsøg med gentagne doser hos cynomolgusaber, var nyrer (glomerulonephritis), knogle (fortykkelse og unormal endokondral ossifikation af epifysens vækstskive) og de kvindelige reproduktionsorganer (nedsat vægt af ovarier og uterus). En minimal grad af inflammation og/eller mononukleær celleinfiltration blev set i flere organer.

Der er ikke udført reproduktionstoksicitetsforsøg med ramucirumab. Dyremodeller knytter imidlertid angiogenese, VEGF og VEGF-receptor 2 til kritiske elementer i den kvindelige reproduktion, den embryoføtale udvikling og den postnatale udvikling. Ud fra virkningsmekanismen af ramucirumab er det sandsynligt, at ramucirumab hos dyr vil hæmme angiogenese og medføre uønskede hændelser på fertilitet (ægløsning), placentaudvikling, voksende fostre og den postnatale udvikling.

En enkelt dosis ramucirumab nedsatte ikke sårhelingsvnen hos aber ved anvendelse af en incisionsmodel i fuld tykkelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin
Histidinhydrochlorid
Natriumchlorid
Glycin (E640)
Polysorbat 80 (E433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Cyramza bør ikke administreres eller blandes med glucoseopløsninger.
Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler bortset fra dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter fortynding

Ved klargøring som anvist indeholder infusionsopløsninger af Cyramza ingen antimikrobielle konserveringsmidler.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug af Cyramza i natriumchloridinjektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) i et tidsrum på 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller i 4 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk perspektiv skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke bruges straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstiden i brug og betingelserne inden brug, som normalt ikke vil være mere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre der er foretaget fortynding under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml opløsning i et hætteglas (type I-glas) med en gummiprop af klorbutyl, en aluminiumsforsegling og en polypropylenhætte.

50 ml opløsning i et hætteglas (type I-glas) med en gummiprop af klorbutyl, en aluminiumsforsegling og en polypropylenhætte.

Pakning med 1 hætteglas med 10 ml.

Pakning med 2 hætteglas med 10 ml.

Pakning med 1 hætteglas med 50 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ryst ikke hætteglasset.

Klargør infusionsopløsningen ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den klargjorte opløsning.

Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug. Kontroller indholdet af hætteglassene for partikler og misfarvning (koncentratet til opløsning til infusion skal være klar til let opaliserende og farveløs til let gul uden synlige partikler) inden fortynding. Hvis der observeres partikler eller misfarvning, skal hætteglasset bortskaffes.

Beregn den dosis og mængde af ramucirumab, som skal bruges til at klargøre infusionsopløsningen. Hætteglas indeholder enten 100 mg eller 500 mg som en 10 mg/ml opløsning ramucirumab. Brug kun 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske som fortyndingsmiddel.

Ved anvendelse af fyldt intravenøs infusionsbeholder

Ud fra den beregnede mængde ramucirumab fjernes den tilsvarende mængde 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske fra den fyldte 250 ml intravenøse beholder. Under aseptiske forhold

overføres den beregnede mængde ramucirumab til den intravenøse beholder. Den endelige totale mængde i beholderen skal være 250 ml. Beholderen skal forsigtigt vendes op og ned for at sikre, at væsken blandes tilstrækkeligt. Infusionsopløsningen må ikke nedfryses eller rystes. Må ikke fortyndes med andre opløsninger eller infunderes samtidig med andre elektrolytter eller lægemidler.

Ved anvendelse af tom intravenøs infusionsbeholder:

Under aseptiske forhold overføres den beregnede mængde ramucirumab til den tomme intravenøse infusionsbeholder. Tilsæt en tilstrækkelig mængde 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske til beholderen, så den samlede mængde bliver 250 ml. Beholderen skal forsigtigt vendes op og ned for at sikre, at væsken blandes tilstrækkeligt. Infusionsopløsningen må ikke nedfryses eller rystes. Må ikke fortyndes med andre opløsninger eller infunderes samtidig med andre elektrolytter eller lægemidler.

Parenterale lægemiddelprodukter skal kontrolleres visuelt for partikler før indgivelse. Hvis der observeres partikler, skal infusionsopløsningen bortskaffes.

Eventuelt ubrugt ramucirumab, som er tilbage i et hætteglas, skal bortskaffes, da produktet ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Administration via infusionspumpe. Der skal anvendes en separat infusionslange med et proteinbesparende 0,22 mikron filter til infusionen, og slangen skal skylles med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske efter infusionen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/957/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. december 2014

Dato for seneste fornyelse: 26. september 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Irland

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON - 10 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cyramza 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
ramucirumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én ml koncentrat indeholder 10 mg ramucirumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: histidin, histidinhydrochlorid, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

100 mg/10 ml

1 hætteglas

2 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug efter fortynding.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke rystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/957/001 - 1 hætteglas med 10 ml.
EU/1/14/957/002 - 2 hætteglas med 10 ml

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget for krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET - 10 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Cyramza 10 mg/ml sterilt koncentrat
ramucirumab
Til i.v. brug efter fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/10 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON - 50 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cyramza 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
ramucirumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én ml koncentrat indeholder 10 mg ramucirumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: histidin, histidinhydrochlorid, natriumchlorid, glycin, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. **Se indlægsseddel for yderligere information.**

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

500 mg/50 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug efter fortynding.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke rystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/957/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget for krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET - 50 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Cyramza 10 mg/ml sterilt koncentrat
ramucirumab
Til i.v. brug efter fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

500 mg/50 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cyramza 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning ramucirumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, før du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cyramza
3. Sådan får du Cyramza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Cyramza er medicin til behandling af kræft. Det indeholder det aktive stof ramucirumab, som er et monoklonalt antistof. Dette er specielt protein, som kan genkende og binde sig til et andet protein, der findes i blodårerne – dette protein kaldes ”VEGF receptor 2”. Denne receptor bruges, når der dannes nye blodårer. For at kræft kan vokse skal der dannes nye blodårer. Ved at binde sig til ”VEGF receptor 2” og blokere den, afskærer medicinen blodforsyningen til kræftcellerne.

Cyramza gives i kombination med paclitaxel, en anden kræftmedicin, til behandling af fremskreden mavekræft (eller kræft i overgangen mellem spiserøret og mavesækken) hos voksne, hvis sygdom er blevet værre efter behandling med medicin mod kræft.

Cyramza bruges til behandling af fremskreden mavekræft (eller kræft i overgangen mellem spiserøret og mavesækken) hos voksne, hvis sygdom er blevet værre efter behandling med medicin mod kræft, og hvor behandling med Cyramza sammen med paclitaxel ikke er hensigtsmæssigt.

Cyramza bruges til behandling af fremskreden kræft i tyktarmen eller endetarmen hos voksne. Det gives sammen med en medicinkombination kaldet ”FOLFIRI-kemoterapi”, som indeholder fluoruracil, folinsyre og irinotecan.

Cyramza gives i kombination med erlotinib, en anden kræftmedicin, til første behandling af avanceret ikke-småcellet lungekræft hos voksne, når kræftcellerne har specifikke forandringer (mutationer) i et gen kaldet epidermal vækstfaktorreceptor.

Cyramza gives i kombination med docetaxel, en anden kræftmedicin, til behandling af fremskreden lungekræft hos voksne, hvis sygdom er blevet værre efter behandling med medicin mod kræft.

Cyramza bruges til behandling af leverkræft, der er fremskreden eller ikke kan fjernes ved operation, hos voksne, som tidligere har været behandlet med et andet lægemiddel mod kræft (sorafenib) og som har forhøjet niveau af et bestemt protein i blodet (alfaføtoprotein).

2. Det skal du vide, før du får Cyramza

Du må ikke få Cyramza

- hvis du er allergisk over for ramucirumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis røntgen viser, at der er et hulrum eller et hul i lungekræften, eller hvis lungekræften er tæt på en større blodåre.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, **før** du får Cyramza, hvis du:

- har en lidelse, som øger risikoen for blødning. Du skal også fortælle lægen, hvis du tager medicin, som kan øge risikoen for blødning, eller som påvirker blodets evne til at størkne. I sådanne tilfælde vil lægen tage regelmæssige blodprøver for at overvåge risikoen for blødning.
- har leverkræft og tidligere har haft blødning fra forstørrede årer i spiserøret (øsofagus) eller har højt blodtryk i portåren (blodåren, som fører blodet fra tarmen og milten til leveren).
- har lungekræft og for nyligt har haft blødning i lungerne (ophostning af lyst rødt blod), eller hvis du regelmæssigt tager visse typer gigtmicin eller smertestillende medicin (nonsteroid anti-inflammatorisk medicin) eller medicin, som påvirker blodets størkningsevne.
- har forhøjet blodtryk. Cyramza kan øge forekomsten af forhøjet blodtryk. Lægen vil sørge for, at hvis du allerede har forhøjet blodtryk, vil det blive bragt under kontrol inden påbegyndelse af behandlingen med Cyramza. Lægen vil overvåge dit blodtryk og justere din blodtryksmedicin efter behov under behandlingen med Cyramza. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Cyramza midlertidigt, indtil det forhøjede blodtryk er bragt under kontrol med medicin, eller stoppe behandlingen permanent, hvis det ikke er muligt at opnå tilstrækkelig kontrol med blodtrykket.
- Hvis du har eller har haft et aneurisme (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg.
- skal gennemgå en planlagt operation, hvis du for nyligt har gennemgået en operation, eller hvis du har ringe sårheling efter operation. Cyramza kan øge risikoen for problemer med sårheling. Du bør ikke få Cyramza i mindst 4 uger inden en planlagt operation, og lægen beslutter, hvornår behandlingen skal genoptages. Hvis du under behandlingen får et sår, som har svært ved at hele, vil behandlingen med Cyramza blive stoppet, indtil såret er komplet helet.
- har alvorlig leversygdom ("cirrose") og relaterede lidelser som f.eks. uforholdsmæssig stor væskeophobning i maveregionen ("ascites"). Lægen vil tale med dig om, hvorvidt de potentielle fordele ved behandlingen skønnes at opveje de potentielle risici for dig. Hvis du har leverkræft, vil din læge overvåge dig for tegn og symptomer på forvirring og/eller desorientering forbundet med kroniske leverproblemer. Hvis du udvikler disse tegn og symptomer, vil din læge stoppe behandlingen med Cyramza.
- har alvorlige nyreproblemer. Der er begrænsede data tilgængelige om brug af Cyramza hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion.

Du skal **straks** kontakte din læge eller sygeplejerske, hvis et eller flere af følgende punkter er relevante for dig (eller du er i tvivl) **under behandlingen** med Cyramza **eller til enhver tid efterfølgende**:

- **Arterierne blokeres af en blodprop** ("arterielle tromboemboliske hændelser"): Cyramza kan forårsage blodpropper i arterierne. Arterielle blodpropper kan føre til alvorlige lidelser, herunder hjerteanfald eller slagtilfælde. Symptomer på et hjerteanfald kan omfatte brystmerter eller tyngdefornemmelse i brystkassen. Symptomer på slagtilfælde kan omfatte

pludselig følelseløshed eller svaghed i armen, benet og ansigtet, følelse af forvirring, talebesvær eller problemer med at forstå andre, pludselige problemer med at gå eller tab af balance eller koordination eller pludselig svimmelhed. Behandlingen med Cyramza vil blive stoppet permanent, hvis du udvikler en blodprop i en arterie.

- **Et hul i tarmvæggen** ("gastrointestinal perforation"): Cyramza kan øge risikoen for, at man udvikler et hul i tarmvæggen. Symptomerne omfatter alvorlige mavesmerter, opkastning, feber eller kulderystelser. Behandlingen med Cyramza vil blive stoppet permanent, hvis du udvikler et hul i tarmvæggen.
- **Alvorlig blødning**: Cyramza kan øge risikoen for alvorlig blødning. Symptomerne kan være: ekstrem træthed, svaghed, svimmelhed eller ændring i farven af afføringen. Behandlingen med Cyramza vil blive stoppet permanent, hvis du oplever alvorlige blødning.
- **Infusionsrelaterede reaktioner**: Infusionsrelaterede reaktioner kan opstå under behandling med Cyramza, fordi Cyramza gives som en intravenøs infusion via et drop (se afsnit 3). Din læge eller sygeplejerske vil holde øje med bivirkninger under infusionen. Symptomerne kan være: øget muskelspænding, rygsmerter, brystsmertter og/eller strammende fornemmelse i brystregionen, kulderystelser, rødme, vejrtrækningsbesvær, hvæsende vejrtrækning samt prikken og stikken eller følelseløshed i hænder eller fødder. I alvorlige tilfælde kan symptomerne omfatte åndedrætsbesvær forårsaget af forsnævrede luftveje og hurtigere hjerteslag samt mathedsfølelse. Behandlingen med Cyramza vil blive stoppet permanent, hvis du oplever en alvorlig infusionsrelateret reaktion.
- **En sjælden men alvorlig hjernelidelse** kaldet 'posteriort reversibelt encefalopati-syndrom' eller 'PRES': Cyramza kan øge risikoen for at udvikle denne hjernelidelse. Symptomerne kan inkludere anfald (kramper), hovedpine, kvalme, opkastning, blindhed eller nedsat bevidsthedsniveau, med eller uden forhøjet blodtryk. Behandling med Cyramza vil blive stoppet, hvis du udvikler denne hjernelidelse.
- **Hjertesvigt**: Når Cyramza gives i kombination med kemoterapi eller erlotinib kan risikoen for hjertesvigt øges. Symptomerne kan omfatte svaghed og træthed, hævelse, samt væskeophobning i lungerne, hvilket kan forårsage åndenød. Dine symptomer vil blive vurderet, og indstilling af din behandling med Cyramza kan blive overvejet.
- **Unormale rørlignende forbindelser eller passager inde i kroppen ("fistler")**: Cyramza kan øge risikoen for unormale rørlignende forbindelser eller passager inde i kroppen mellem indre organer og huden eller andet væv. Behandlingen med Cyramza vil blive stoppet permanent, hvis du udvikler en fistel.
- **Unormale urinprøver** ('proteinuri'): Cyramza kan øge risikoen for udvikling eller forværring af unormale niveauer af protein i urinen. Der kan blive nødvendigt at stoppe behandlingen med Cyramza midlertidigt, indtil mængden af protein i urinen falder. Derefter kan behandlingen genoptages ved en lavere dosis eller stoppes permanent, hvis mængden af protein i urinen ikke nedsættes tilstrækkeligt.
- **Betændelse i munden** (stomatitis): Når Cyramza gives i kombination med kemoterapi, kan det øge risikoen for, at du får betændelse i munden. Symptomer på dette kan omfatte en brændende følelse i munden, sår, blister eller hævelse. Din læge kan udskrive medicin, som kan afhjælpe symptomerne.
- **Feber eller infektion**: Du kan få en temperatur på 38 °C eller højere under behandlingen (da du kan have færre hvide blodlegemer end normalt, hvilket er meget almindeligt). Symptomerne kan omfatte svedtendens eller andre tegn på infektion, såsom hovedpine, smerter i lemmerne eller nedsat appetit. Infektion kan blive alvorlig (blodforgiftning) og være dødelig.

- **Ældre personer med lungekræft:** Din læge vil omhyggeligt vurdere, hvilken behandling der passer bedst til dig.

Børn og unge

Cyramza må ikke gives til patienter under 18 år, da der ikke foreligger information om, hvordan det virker i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Cyramza

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nyligt har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også håndkøbsmedicin og naturlægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du fortælle det til din læge inden påbegyndelse af behandlingen. Du skal undgå at blive gravid under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst 3 måneder efter sidste dosis af Cyramza. Tal med din læge om, hvad der er det bedste svangerskabsforebyggende middel for dig.

Da Cyramza hæmmer udviklingen af nye blodkar, kan det nedsætte din mulighed for at blive gravid eller opretholde en graviditet. Det kan også medføre skade på det ufødte barn. Du bør ikke bruge dette lægemiddel under graviditet. Hvis du bliver gravid under behandlingen med Cyramza, vil din læge tale med dig om, hvorvidt fordelene for dig ved behandlingen er større end en mulig risiko for dig eller det ufødte barn.

Det vides ikke, om medicinen udskilles i brystmælk og dermed kan påvirke et ammende spædbarn. Derfor bør du ikke amme dit barn under behandlingen med Cyramza og i mindst 3 måneder efter sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Cyramza påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du oplever symptomer, der påvirker din evne til at koncentrere dig eller reagere, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før virkningen er forsvundet.

Cyramza indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium i hvert 10 ml hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Dette lægemiddel indeholder ca. 85 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) i hvert 50 ml hætteglas. Dette svarer til ca. 4 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Cyramza

Denne kræftbehandling gives af en læge eller sygeplejerske.

Dosering og hyppighed af indgivelse

Den rette mængde Cyramza, som er nødvendig for at behandle din sygdom, vil blive beregnet af din læge eller sygehusapotekets farmaceut afhængigt af din legemsvægt.

Den anbefalede dosis af Cyramza til behandling af mavekræft, til behandling af fremskreden kræft i tyktarmen eller endetarmen og til behandling af leverkræft er 8 mg pr. kilogram legemsvægt én gang hver anden uge.

Den anbefalede dosis af Cyramza til behandling af lungekræft er 10 mg pr. kilogram legemsvægt én gang hver 2. uge når det gives i kombination med erlotinib, eller hver 3. uge når det gives i kombination med docetaxel.

Antallet af infusioner, som du vil få, afhænger af, hvordan du reagerer på behandlingen. Din læge vil tale med dig om dette.

Præmedicinering

Du vil muligvis få anden medicin for at nedsætte risikoen for en infusionsrelateret reaktion, inden du får Cyramza. Hvis du oplever en infusionsrelateret reaktion under behandlingen med Cyramza, vil du få medicin inden alle efterfølgende infusioner.

Dosisjusteringer

Din læge eller sygeplejerske vil holde øje med bivirkninger under hver infusion.

Hvis du oplever en infusionsrelateret reaktion under behandlingen, øges den tid, det tager at indgive infusionen, under resten af den pågældende infusion og ved alle efterfølgende infusioner.

Mængden af protein i urinen kontrolleres regelmæssigt under behandlingen. Afhængig af det målte proteinindhold kan behandlingen med Cyramza blive stoppet midlertidigt. Når proteinindholdet i urinen er faldet til et bestemt niveau, kan behandlingen genoptages ved en lavere dosis.

Indgivelsesvej og anvendelsesmåde

Cyramza er et koncentrat til fremstilling af en infusionsvæske (også kaldet "sterilt koncentrat"). Sygehusapotekets farmaceut, sygeplejerske eller læge har fortyndet indholdet i hætteglasset med natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) inden brug. Lægemidlet gives som en infusion via et drop over et tidsrum på ca. 60 minutter.

Behandlingen med Cyramza vil blive stoppet midlertidigt, hvis du:

- udvikler forhøjet blodtryk, indtil det er bragt under kontrol med blodtrykssænkende medicin
- udvikler problemer med sårheling, indtil såret er helet, eller inden en planlagt operation
- skal have en planlagt operation, 4 uger før operationen

Behandlingen med Cyramza vil blive stoppet permanent, hvis du:

- udvikler en blodprop i en arterie
- udvikler et hul i tarmvæggen
- får alvorlig blødning
- får en alvorlig infusionsrelateret reaktion
- udvikler forhøjet blodtryk, som ikke kan kontrolleres med medicin
- udskiller mere end en vis mængde protein i urinen, eller hvis De udvikler en alvorlig nyresygdom (nefrotisk syndrom)
- udvikler unormale rørlignende forbindelser eller passager inde i kroppen mellem indre organer og huden eller andet væv (fistler)
- udvikler forvirring og/eller bliver desorienteret i forbindelse med kroniske leverproblemer
- nedsat nyrefunktion (i forbindelse med leversvigt)

Når du får Cyramza i kombination med paclitaxel eller docetaxel

Paclitaxel og docetaxel gives også ind i en vene via et drop (intravenøs infusion) over et tidsrum på ca. 60 minutter. Hvis du får Cyramza i kombination med enten paclitaxel eller docetaxel på den samme dag, vil du få Cyramza først.

Den nødvendige mængde paclitaxel eller docetaxel afhænger af din legemsoverflade. Din læge eller sygehusapotekets farmaceut beregner din legemsoverflade ved at måle højde og vægt og beregner herefter den rette dosis til dig.

Den anbefalede dosis paclitaxel er 80 mg for hver kvadratmeter (m²) legemsoverflade én gang ugentligt i 3 uger efterfulgt af 1 uge uden behandling.

Den anbefalede dosis af docetaxel er 75 mg for hver kvadratmeter (m²) kropsoverflade én gang hver 3. uge. Hvis du er af østasiatisk oprindelse vil du måske få en reduceret startdosis af docetaxel på 60 mg for hver m² legemsoverflade én gang hver 3. uge.

Inden du får en infusion med paclitaxel, vil du få taget blodprøver for at kontrollere, at dine blodværdier er høje nok, og at din lever fungerer tilfredsstillende.

Læs indlægssedlen for paclitaxel eller docetaxel for yderligere information.

Når du får Cyramza i kombination med FOLFIRI

FOLFIRI-kemoterapi gives som intravenøs infusion, efter Cyramza-infusionen er færdig. Du bør læse indlægssedlerne for de andre lægemidler, som er en del af din behandling, så du kan vurdere, om de er passende for dig. Hvis du er i tvivl, skal du spørge din læge eller sundhedspersonalet, om der kan være nogle grunde til, at du ikke kan få disse lægemidler.

Når du får Cyramza i kombination med erlotinib

Læs indlægssedlen til erlotinib for information om erlotinib og om det er egnet til dig. Tal med din læge, apoteket eller sygeplejerske, hvis du er usikker på om der findes nogen grund til at du ikke kan bruge erlotinib.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl **straks** din læge, hvis du oplever en eller flere af de følgende alvorlige bivirkninger, som er observeret under behandling med Cyramza (se også **Det skal du vide, før du får Cyramza**):

Almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- **hul i tarmvæggen:** dette er et hul, som udvikler sig i mavesækken eller tarmen. Symptomerne omfatter alvorlige mavesmerter, opkastning, feber eller kulderystelser.
- **alvorlig blødning i tarmen:** symptomerne kan omfatte ekstrem træthed, svaghed, svimmelhed eller ændring i farven af afføringen.
- **blodpropper i arterierne:** arterielle blodpropper kan medføre hjerteanfald eller slagtilfælde. Symptomer på et hjerteanfald kan omfatte brystsmerte eller tyngdefornemmelse i brystkassen. Symptomer på slagtilfælde kan omfatte pludselig følelseløshed eller svaghed i armen, benet og ansigtet, følelse af forvirring, talebesvær eller problemer med at forstå andre, pludselige problemer med at gå eller tab af balance eller koordination eller pludselig svimmelhed.

Sjældne bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer):

- **En hjernelidelse** kaldet posteriort reversibelt encefalopati-syndrom: symptomerne kan inkludere anfald (kramper), hovedpine, kvalme, opkastning, blindhed eller nedsat bevidsthedsniveau, med eller uden forhøjet blodtryk.

Fortæl det til din læge, hvis du oplever nogen af følgende andre bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan ramme mere end 1 ud af 10 personer):

- trætheds- eller svaghedsfølelse
- lavt antal hvide blodlegemer (kan øge risikoen for infektion)
- infektioner
- diarré
- hårtab
- næseblod
- betændelse i mundens slimhinde
- forhøjet blodtryk
- reduktion i røde blodlegemer, som kan gøre huden bleg
- hævede hænder, fødder og ben på grund af væskeophobning
- lavt antal blodplader (blodceller, som hjælper blodet til at størkne)
- mavesmerter
- protein i urinen (unormale urinprøver)
- hovedpine

- betændelse i slimhinderne, såsom i fordøjelseskanalen og luftvejene

Almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- feber ledsaget af et lavt antal hvide blodlegemer
- lave niveauer i blodet af det protein, der hedder albumin
- infusionsrelaterede reaktioner
- udslæt
- rødme, hævelse, følelseløshed/prykkende følelse, eller smerte og/eller afskalning af huden på hænder og fødder (hånd-fod-syndrom)
- hæshed
- blødning i lungerne
- lavt natriumindhold i blodet (hyponatriæmi), som kan medføre træthed og forvirring eller muskeltrækninger
- tandkødsblødning
- forvirring og/eller desorientering hos patienter med kroniske leverproblemer
- blokering af tarmen; symptomerne kan omfatte forstoppelse og mavesmerter
- lav skjoldbruskkirtelfunktion, hvilket kan forårsage træthed eller vægtøgning (hypothyroidisme)
- unormal vækst af blodkar
- alvorlig infektion (blodforgiftning)
- lavt kaliumindhold i blodet (hypokaliæmi), som kan medføre muskelsvaghed, muskeltrækninger eller unormal hjerterytme

Ikke almindelige bivirkninger (Kan ramme op til 1 ud af 100 personer):

- En hjertetilstand hvor hjertemuskulaturen ikke pumper blodet så godt som det skal, hvilket medfører åndenød og hævelse i ben og fødder.

Sjældne bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer):

- unormal blodkoagulation i små blodkar

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra foreliggende data):

- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner).

Cyramza kan være årsag til ændrede laboratorieprøver. På listen over bivirkninger herover, udgør disse: Lavt antal hvide blodlegemer, lavt antal blodplader i blodet, lavt indhold i blodet af albumin, kalium eller natrium, tilstedeværelse af protein i urinen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre æske og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i yderpakningen for at beskytte mod lys.

Infusionsopløsningen må ikke nedfryses eller rystes. Opløsningen må ikke indgives, hvis De observerer partikler eller misfarvning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cyramza indeholder:

- Aktivt stof: ramucirumab. Én ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg ramucirumab.
- Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg ramucirumab.
- Hvert 50 ml hætteglas indeholder 500 mg ramucirumab.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochlorid, natriumchlorid, glycin (E640), polysorbit 80 (E433) og vand til injektionsvæsker (se afsnit 2 "Cyramza indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Koncentratet til infusionsvæske, opløsning (eller sterilkoncentratet) er en klar til let opaliserende og farveløs til let gul opløsning i et hætteglas med gummiprop.

Cyramza fås i pakninger med:

- 1 hætteglas med 10 ml
- 2 hætteglas med 10 ml
- 1 hætteglas med 50 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Ryst ikke hætteglasset.

Klargør infusionsopløsningen ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den klargjorte opløsning.

Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug. Kontroller indholdet af hætteglassene for partikler og misfarvning (koncentratet til infusionsvæske, opløsning skal være klart til let opaliserende og farveløst til let gult uden synlige partikler) inden fortynding. Hvis der observeres partikler eller misfarvning, skal hætteglasset bortskaffes.

Beregn den dosis og volumen af ramucirumab, som skal bruges til at klargøre infusionsopløsningen. Hætteglas indeholder enten 100 mg eller 500 mg som en 10 mg/ml opløsning ramucirumab. Brug kun 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske som fortyndingsmiddel.

Ved anvendelse af fyldt intravenøs infusionsbeholder

Ud fra den beregnede mængde ramucirumab fjernes den tilsvarende mængde 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske fra den fyldte 250 ml intravenøse beholder. Under aseptiske forhold overføres den beregnede mængde ramucirumab til den intravenøse beholder. Den endelige totale mængde i beholderen skal være 250 ml. Beholderen skal forsigtigt vendes op og ned for at sikre, at væsken blandes tilstrækkeligt. Infusionsopløsningen MÅ IKKE NEDFRYSES ELLER RYSTES. MÅ IKKE fortyndes med andre opløsninger eller infunderes samtidig med andre elektrolytter eller lægemidler.

Ved anvendelse af tom intravenøs infusionsbeholder:

Under aseptiske forhold overføres den beregnede mængde ramucirumab til den tomme intravenøse infusionsbeholder. Tilsæt en tilstrækkelig mængde 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske til beholderen, så den samlede mængde bliver 250 ml. Beholderen skal forsigtigt vendes op og ned for at sikre, at væsken blandes tilstrækkeligt. Infusionsopløsningen MÅ IKKE NEDFRYSES ELLER RYSTES. MÅ IKKE fortyndes med andre opløsninger eller infunderes samtidig med andre elektrolytter eller lægemidler.

Efter fortynding og klargøring skal lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstiden i brug og betingelserne inden brug, som normalt ikke vil være mere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Parenterale lægemiddelprodukter skal kontrolleres visuelt for partikler før indgivelse. Hvis der observeres partikler, skal infusionsopløsningen bortskaffes.

Eventuelt ubrugt ramucirumab, som er tilbage i et hætteglas, skal bortskaffes, da produktet ikke indeholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Indgives via infusionspumpe. Der skal anvendes en separat infusionsslange med et proteinbesparende 0,22 mikron filter til infusionen, og slangen skal skylles med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske efter infusionen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.