

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Cyramza 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg ramucirumaba.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg ramucirumaba.

Jedna bočica od 50 ml sadrži 500 mg ramucirumaba.

Ramucirumab je ljudsko IgG1 monoklonsko protutijelo proizvedeno u mišjim (NS0) stanicama tehnologijom rekombinantne DNA.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 10 ml sadrži približno 17 mg natrija.

Jedna bočica od 50 ml sadrži približno 85 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistra do blago opalescentna i bezbojna do blijedo žuta otopina, pH vrijednosti 6,0.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Rak želuca

Cyramza je u kombinaciji s paklitakselom indicirana za liječenje uznapredovalog raka želuca ili adenokarcinoma gastroezofagealnog spoja u odraslih bolesnika kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon prethodne kemoterapije platinom i fluoropirimidinom (vidjeti dio 5.1).

Monoterapija lijekom Cyramza indicirana je za liječenje uznapredovalog raka želuca ili adenokarcinoma gastroezofagealnog spoja u odraslih bolesnika kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon prethodne kemoterapije platinom ili fluoropirimidinom, a za koje nije prikladno liječenje u kombinaciji s paklitakselom (vidjeti dio 5.1).

#### Kolorektalni rak

Cyramza je, u kombinaciji s protokolom FOLFIRI (irinotekan, folatna kiselina i 5-fluorouracil), indicirana za liječenje metastatskog kolorektalnog raka u odraslih bolesnika kod kojih je došlo do progresije bolesti tijekom ili nakon prethodne terapije bevacizumabom, oksaliplatinom i fluoropirimidinom.

#### Rak pluća nemalih stanica

Cyramza je u kombinaciji s erlotinibom indicirana za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) i aktivirajućim mutacijama gena za receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) (vidjeti dio 5.1).

Cyramza je u kombinaciji s docetakselom indicirana za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka pluća nemalih stanica (NSCLC) u odraslih bolesnika kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon prethodne kemoterapije utemeljene na platini.

### Hepatocelularni karcinom

Monoterapija lijekom Cyramza indicirana je za liječenje uznapredovalog ili neresektabilnog hepatocelularnog karcinoma u odraslih bolesnika kojima je vrijednost alfa-fetoproteina (AFP) u serumu  $\geq 400$  ng/ml i koji su prethodno bili liječeni sorafenibom.

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje ramucirumabom moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u području onkologije.

### Doziranje

#### Rak želuca i adenokarcinom gastroezofagealnog spoja

##### *Cyramza u kombinaciji s paklitakselom*

Preporučena doza ramucirumaba iznosi 8 mg/kg 1. i 15. dana 28-dnevnog ciklusa, a primjenjuje se prije infuzije paklitaksela. Preporučena doza paklitaksela je 80 mg/m<sup>2</sup>, a primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom približno 60 minuta 1., 8. i 15. dana 28-dnevnog ciklusa. Prije svake infuzije paklitaksela bolesniku je potrebno napraviti kompletnu krvnu sliku i biokemijske nalaze radi procjene jetrene funkcije. Kriteriji koji moraju biti zadovoljeni prije svake infuzije paklitaksela navedeni su u Tablici 1.

**Tablica 1: Kriteriji koji moraju biti zadovoljeni prije svake infuzije paklitaksela**

|  | <b>Kriterij</b>   |
|--|---|
| Neutrofil  | <b>1. dan:</b> $\geq 1,5 \times 10^9/l$<br><b>8. i 15. dan:</b> $\geq 1,0 \times 10^9/l$                  |
| Trombocit  | <b>1. dan:</b> $\geq 100 \times 10^9/l$<br><b>8. i 15. dan:</b> $\geq 75 \times 10^9/l$                   |
| Bilirubin  | $\leq 1,5$ x gornja granica normale (GGN)   |
| aspartat aminotransferaza (AST) / alanin aminostransferaza (ALT) | <b>Bez jetrenih metastaza:</b> ALT/AST $\leq 3$ x GGN<br><b>Jetrene metastaze:</b> ALT/AST $\leq 5$ x GGN |

##### *Cyramza u monoterapiji*

Preporučena doza ramucirumaba u monoterapiji iznosi 8 mg/kg svaka 2 tjedna.

#### Kolorektalni rak

Preporučena doza ramucirumaba iznosi 8 mg/kg svaka 2 tjedna, a primjenjuje se intravenskom infuzijom prije primjene protokola FOLFIRI. Prije kemoterapije bolesnicima je potrebno odrediti kompletnu krvnu sliku. Kriteriji koji moraju biti zadovoljeni prije primjene protokola FOLFIRI navedeni su u Tablici 2.

**Tablica 2: Kriteriji koji moraju biti zadovoljeni prije primjene protokola FOLFIRI**

|  | <b>Kriterij</b>   |
|--|---|
| Neutrofili   | $\geq 1,5 \times 10^9/l$  |
| Trombociti   | $\geq 100 \times 10^9/l$  |
| gastrointestinalna toksičnost povezana s kemoterapijom | $\leq$ 1. stupanj (Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak [engl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , NCI CTCAE]) |

*Rak pluća nemalih stanica (NSCLC)*

*Cyramza u kombinaciji s erlotinibom za liječenje NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama gena EGFR*  
Preporučena doza ramucirumaba u kombinaciji s erlotinibom iznosi 10 mg/kg svaka dva tjedna.

Status mutacije gena EGFR potrebno je utvrditi prije uvođenja liječenja ramucirumabom i erlotinibom primjenom validirane metode testiranja. Vidjeti informacije o lijeku za erlotinib za doziranje i način primjene erlotiniba.

*Cyramza u kombinaciji s docetakselom za liječenje NSCLC-a nakon kemoterapije utemeljene na platini*

Preporučena doza ramucirumaba iznosi 10 mg/kg, a primjenjuje se 1. dana 21-dnevnog ciklusa, prije infuzije docetaksela. Preporučena doza docetaksela je  $75 \text{ mg/m}^2$ , a primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom približno 60 minuta 1. dana 21-dnevnog ciklusa. U bolesnika istočnoazijskog podrijetla treba razmotriti primjenu smanjene početne doze docetaksela od  $60 \text{ mg/m}^2$  1. dana 21-dnevnog ciklusa. Za specifične savjete za doziranje docetaksela, vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za docetaksel.

*Hepatocelularni karcinom (engl. hepatocellular carcinoma, HCC)*

Preporučena doza ramucirumaba u monoterapiji iznosi 8 mg/kg svaka 2 tjedna.

*Utvrđivanje vrijednosti alfa-fetoproteina (AFP) kod HCC-a*

Bolesnike s HCC-om treba odabrati na temelju serumske koncentracije AFP-a od  $\geq 400 \text{ ng/ml}$ , utvrđene validiranim testom na AFP provedenim prije početka liječenja ramucirumabom (vidjeti dio 5.1).

*Trajanje liječenja*

Preporučuje se nastaviti liječenje do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

*Premedikacija*

Preporučuje se premedikacija antagonistom histaminskog H1 receptora (primjerice, difenhidraminom) prije infuzije ramucirumaba. Ako se u bolesnika pojavi reakcija na infuziju 1. ili 2. stupnja, premedikacija se mora primijeniti pri svakoj sljedećoj infuziji. Ako se u bolesnika pojavi još jedna reakcija na infuziju 1. ili 2. stupnja, treba primijeniti deksametazon (ili ekvivalent), a zatim, pri sljedećim infuzijama, premedikaciju sljedećim ili ekvivalentnim lijekovima: intravenski primijenjenim antagonistom histaminskog H1 receptora (primjerice difenhidraminkloridom), paracetamolom i deksametazonom.

Za zahtjeve za premedikacijom i dodatne informacije, vidjeti Sažetke opisa svojstava lijeka za paklitaksel, sastavnice protokola FOLFIRI i docetaksel (prema potrebi).

### Prilagodba doze ramucirumaba

#### *Reakcije na infuziju*

Ako se u bolesnika pojavi reakcija na infuziju 1. ili 2. stupnja, brzinu infuzije ramucirumaba potrebno je smanjiti za 50 % tijekom ostatka infuzije i kod svih sljedećih infuzija. Primjena ramucirumaba mora se odmah i trajno obustaviti u slučaju reakcije na infuziju 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

#### *Hipertenzija*

Krvni tlak bolesnika treba nadzirati prije svake primjene ramucirumaba te liječiti sukladno kliničkoj indikaciji. Liječenje ramucirumabom mora se privremeno prekinuti u slučaju teške hipertenzije, sve dok se ona liječenjem ne stavi pod kontrolu. U slučaju medicinski značajne hipertenzije koja se ne može sigurno kontrolirati antihipertenzivima, liječenje ramucirumabom mora se trajno obustaviti (vidjeti dio 4.4).

#### *Proteinurija*

Bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg razvoja ili pogoršanja proteinurije tijekom liječenja ramucirumabom. Ako se testnim trakicama utvrdi da je razina proteina u mokraći  $\geq 2+$ , treba prikupiti svu mokraću tijekom 24 sata. Ako je razina proteina u mokraći  $\geq 2$  g/24 sata, liječenje ramucirumabom mora se privremeno prekinuti. Nakon što se razina proteina u mokraći vrati na  $< 2$  g/24 sata, liječenje treba nastaviti smanjenom dozom (vidjeti Tablicu 3). Ako razina proteina u mokraći ponovno poraste na  $\geq 2$  g/24 sata, preporučuje se još jedno smanjenje doze (vidjeti Tablicu 3).

Liječenje ramucirumabom mora se trajno obustaviti ako je razina proteina u mokraći  $> 3$  g/24 sata ili ako se razvije nefrotski sindrom.

**Tablica 3: Smanjenje doze ramucirumaba kod proteinurije**

| Početna doza ramucirumaba | Prvo smanjenje doze na | Drugo smanjenje doze na |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|
| 8 mg/kg                   | 6 mg/kg                | 5 mg/kg                 |
| 10 mg/kg                  | 8 mg/kg                | 6 mg/kg                 |

#### *Elektivni kirurški zahvat ili otežano cijeljenje rana*

Liječenje ramucirumabom mora se privremeno prekinuti najmanje 4 tjedna prije elektivnog kirurškog zahvata. Liječenje ramucirumabom mora se privremeno prekinuti u slučaju komplikacija s cijeljenjem rane, sve dok rana posve ne zacijeli (vidjeti dio 4.4).

#### *Trajno obustavljanje liječenja*

Liječenje ramucirumabom mora se trajno obustaviti u slučaju:

Teških arterijskih tromboembolijskih događaja (vidjeti dio 4.4).

Perforacija u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.4).

Teškog krvarenja: krvarenja 3. ili 4. stupnja prema NCI CTCAE kriterijima (vidjeti dio 4.4).

Spontanog nastanka fistule (vidjeti dio 4.4).

Jetrene encefalopatije ili hepatorenalnog sindroma (vidjeti dio 4.4).

### Prilagodba doze paklitaksela

Doza paklitaksela može se smanjiti sukladno stupnju toksičnosti koja se kod bolesnika razvije. U slučaju hematološke toksičnosti 4. stupnja prema NCI CTCAE kriterijima ili nehematološke toksičnosti 3. stupnja povezane s paklitakselom, preporučuje se smanjiti dozu paklitaksela za  $10 \text{ mg/m}^2$  u svim sljedećim ciklusima. Ako opisane toksičnosti potraju ili se ponovno pojave, preporučuje se dodatno smanjiti dozu za  $10 \text{ mg/m}^2$ .

### Prilagodba doze protokola FOLFIRI

Doze pojedinačnih sastavnica protokola FOLFIRI mogu se smanjiti u slučaju specifičnih toksičnosti. Prilagodbe doze svake pojedine sastavnice protokola FOLFIRI treba provoditi neovisno o drugim sastavnicama, sukladno napucima u Tablici 4. U Tablici 5 navode se pojedivosti o odgodi primjene ili smanjenju doze pojedinačnih sastavnica protokola FOLFIRI u sljedećem ciklusu na temelju najvišeg stupnja specifične nuspojave.

**Tablica 4: Smanjenje doze protokola FOLFIRI**

| Sastavnica protokola FOLFIRI <sup>a</sup> | Razina doze                                       |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
|   | Početna doza                                      | -1  | -2  | -3  |
| irinotekan                                | 180 mg/m <sup>2</sup>                             | 150 mg/m <sup>2</sup>                             | 120 mg/m <sup>2</sup>                             | 100 mg/m <sup>2</sup>                             |
| bolus 5-FU                                | 400 mg/m <sup>2</sup>                             | 200 mg/m <sup>2</sup>                             | 0 mg/m <sup>2</sup>                               | 0 mg/m <sup>2</sup>                               |
| infuzija 5-FU                             | 2400 mg/m <sup>2</sup><br>tijekom<br>46 – 48 sati | 2000 mg/m <sup>2</sup><br>tijekom<br>46 – 48 sati | 1600 mg/m <sup>2</sup><br>tijekom<br>46 – 48 sati | 1200 mg/m <sup>2</sup><br>tijekom<br>46 – 48 sati |

<sup>a</sup> 5-FU = 5-fluorouracil.

**Tablica 5: Prilagodba doze sastavnica protokola FOLFIRI zbog specifičnih nuspojava**

| Nuspojava                         | Stupanj prema NCI CTCAE kriterijima | Prilagodba doze 1. dana ciklusa nakon nastupa nuspojave  |   |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--|---|
| Proljev                           | 2                                   | Ako se proljev ublaži do ≤ 1. stupnja, smanjiti dozu 5-FU za 1 razinu.<br>U slučaju rekurentnog proljeva 2. stupnja, smanjiti dozu 5-FU i irinotekana za 1 razinu.   |   |
|                                   | 3                                   | Ako se proljev ublaži do ≤ 1. stupnja, smanjiti dozu 5-FU i irinotekana za 1 razinu.   |   |
|                                   | 4                                   | Ako se proljev ublaži do ≤ 1. stupnja, smanjiti dozu 5-FU i irinotekana za 2 razine.<br>Ako se proljev 4. stupnja ne ublaži do ≤ 1. stupnja, odgoditi primjenu 5-FU i irinotekana za najviše 28* dana, dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja. |   |
| Neutropenija ili trombocitopenija |                                     | <u>Zadovoljeni su hematološki kriteriji iz Tablice 2</u>   | <u>Nisu zadovoljeni hematološki kriteriji iz Tablice 2</u>  |
|                                   | 2                                   | Nije potrebno prilagođavati dozu.  | Smanjiti dozu 5-FU i irinotekana za 1 razinu.   |
|                                   | 3                                   | Smanjiti doze 5-FU i irinotekana za 1 razinu.  | Odgoditi primjenu 5-FU i irinotekana za najviše 28* dana, dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja, a zatim smanjiti dozu 5-FU i irinotekana za 1 razinu. |
|                                   | 4                                   | Smanjiti dozu 5-FU i irinotekana za 2 razine.  | Odgoditi primjenu 5-FU i irinotekana za najviše 28* dana, dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja, a zatim smanjiti dozu 5-FU i irinotekana za 2 razine. |

|                       |   |  |  |
|-----------------------|---|--|--|
| Stomatitis/mukozitis  | 2 | Ako se stomatitis/mukozitis ublaži do $\leq 1$ . stupnja, smanjiti dozu 5-FU za 1 razinu.<br>U slučaju rekurentnog stomatitisa 2. stupnja, smanjiti dozu 5-FU za 2 razine.   |  |
|                       | 3 | Ako se stomatitis/mukozitis ublaži do $\leq 1$ . stupnja, smanjiti dozu 5-FU za 1 razinu.<br>Ako se mukozitis/stomatitis 3. stupnja ne ublaži do $\leq 1$ . stupnja, odgoditi primjenu 5-FU za najviše 28* dana, dok se nuspojava ne ublaži do $\leq 1$ . stupnja, a zatim smanjiti dozu 5-FU za 2 razine. |  |
|                       | 4 | Odgoditi primjenu 5-FU za najviše 28* dana, dok se nuspojava ne ublaži do $\leq 1$ . stupnja, a zatim smanjiti dozu 5-FU za 2 razine.  |  |
| Febrilna neutropenija |   | <u>Zadovoljeni su hematološki kriteriji iz Tablice 2, a vrućica se povukla</u>   | <u>Nisu zadovoljeni hematološki kriteriji iz Tablice 2, a vrućica se povukla</u>   |
|                       |   | Smanjiti dozu 5-FU i irinotekana za 2 razine.  | Odgoditi primjenu 5-FU i irinotekana za najviše 28* dana, dok se nuspojava ne ublaži do $\leq 1$ . stupnja, a zatim smanjiti dozu 5-FU i irinotekana za 2 razine.<br>Razmotriti primjenu faktora stimulacije kolonija prije sljedećeg ciklusa. |

\*28-dnevno razdoblje počinje 1. dana ciklusa koji slijedi nakon nastupa nuspojave.

### Prilagodbe doze docetaksela

Doza docetaksela može se smanjivati u skladu sa stupnjem toksičnosti koja se razvije kod bolesnika. U bolesnika u kojih se tijekom liječenja docetakselom pojave febrilna neutropenija, broj neutrofila  $< 500$  stanica/mm<sup>3</sup> tijekom više od 1 tjedna, teške ili kumulativne kožne reakcije ili neke druge nehematološke toksičnosti 3. ili 4. stupnja, liječenje se mora odgoditi do povlačenja toksičnosti. Preporučuje se smanjiti dozu docetaksela za 10 mg/m<sup>2</sup> u svim sljedećim ciklusima. Ako navedene toksičnosti potraju ili se ponovno pojave, preporučuje se drugo smanjenje doze za 15 mg/m<sup>2</sup>. U tom slučaju se liječenje docetakselom mora potpuno prekinuti u bolesnika istočnoazijskog podrijetla koji su liječenje započeli dozom od 60 mg/m<sup>2</sup> (vidjeti odlomak „Doziranje“).

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Postoje ograničeni dokazi iz pivotalnih ispitivanja da bolesnici u dobi od 65 ili više godina imaju veći rizik za razvoj štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina. Ne preporučuje se smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena službena ispitivanja lijeka Cyramza u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Klinički podaci pokazuju da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Ne preporučuje se smanjenje doze.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena službena ispitivanja lijeka Cyramza u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Klinički podaci pokazuju da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Nema podataka o primjeni ramucirumaba u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Ne preporučuje se smanjenje doze.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cyramza u djece i adolescenata (< 18 godina) nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. Zbog ograničenih podataka nije moguće dati preporuku o doziranju.

Nema relevantne primjene ramucirumaba u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju uznapredovalog raka želuca, gastroezofagealnog adenokarcinoma, adenokarcinoma kolona i rektuma, karcinoma pluća i hepatocelularnog karcinoma.

### Način primjene

Lijek Cyramza primjenjuje se intravenski. Nakon razrjeđivanja, Cyramza se primjenjuje u obliku intravenske infuzije tijekom približno 60 minuta. Ne smije se primijeniti kao intravenski bolus ili brza injekcija. Da bi se postiglo potrebno trajanje infuzije od 60 minuta, ne smije se premašiti maksimalna brzina infuzije od 25 mg/min, nego umjesto toga treba produljiti trajanje infuzije. Bolesnika treba nadzirati tijekom infuzije kako bi se uočili mogući znakovi reakcija na infuziju (vidjeti dio 4.4) te treba osigurati dostupnost odgovarajuće opreme za oživljavanje.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Ramucirumab je kontraindiciran u bolesnika s NSCLC-om kojima je tumor kavitirao ili zahvatio velike krvne žile (vidjeti dio 4.4).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Arterijski tromboembolijski događaji

U kliničkim su ispitivanjima prijavljeni ozbiljni arterijski tromboembolijski događaji, koji su ponekad imali smrtni ishod, uključujući infarkt miokarda, srčani zastoj, cerebrovaskularni incident i ishemijski mozga. U bolesnika u kojih dođe do teškog arterijskog tromboembolijskog događaja, liječenje ramucirumabom mora se trajno obustaviti (vidjeti dio 4.2).

#### Perforacije u probavnom sustavu

Ramucirumab je antiangiogeni lijek i kao takav može povećati rizik od perforacija u probavnom sustavu. Prijavljeni su slučajevi perforacija u probavnom sustavu u bolesnika liječenih ramucirumabom. U bolesnika u kojih dođe do perforacija u probavnom sustavu, liječenje ramucirumabom mora se trajno obustaviti (vidjeti dio 4.2).

#### Teško krvarenje

Ramucirumab je antiangiogeni lijek i kao takav može povećati rizik od teškog krvarenja. U bolesnika u kojih dođe do krvarenja 3. ili 4. stupnja, liječenje ramucirumabom mora se trajno obustaviti (vidjeti dio 4.2). Potrebno je pratiti krvnu sliku i koagulacijske parametre u bolesnika sa stanjima koja su predispozicija za krvarenje te u onih koji se liječe antikoagulansima ili drugim istodobno primjenjivanim lijekovima koji povećavaju rizik od krvarenja. U bolesnika s hepatocelularnim karcinomom i znakovima portalne hipertenzije ili krvarenjem iz varikoziteta jednjaka u anamnezi, potrebno je provesti probir na varikozitete jednjaka te ih liječiti u skladu sa standardnom praksom prije uvođenja ramucirumaba.



U bolesnika s rakom želuca liječenih ramucirumabom u kombinaciji s paklitakselom te u bolesnika s metastatskim kolorektalnim rakom liječenih ramucirumabom u kombinaciji s protokolom FOLFIRI prijavljeno je teško krvarenje u probavnom sustavu, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom.

#### Plućno krvarenje kod NSCLC-a

Bolesnici s planocelularnim histološkim tipom tumora imaju veći rizik od razvoja ozbiljnog plućnog krvarenja; međutim, u bolesnika s planocelularnim histološkim tipom liječenih ramucirumabom u ispitivanju REVEL nije primijećena povećana stopa plućnog krvarenja 5. stupnja. U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici oboljeli od NSCLC-a s nedavnim plućnim krvarenjem (> 2,5 ml ili svjetlocrvena krv), bolesnici u kojih su na početku ispitivanja postojali dokazi kavitacije tumora, neovisno o histološkom tipu, kao ni bolesnici u kojih su na početku ispitivanja postojali bilo kakvi dokazi da je tumor prodro ili okružio velike krvne žile (vidjeti dio 4.3). U kliničko ispitivanje REVEL, provedeno u bolesnika s NSCLC-om, nisu bili uključeni bolesnici koji su primali bilo kakvu antikoagulantnu terapiju, a bolesnici koji su primali kroničnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili antitrombocitnim lijekovima nisu bili uključeni ni u ispitivanje REVEL ni u ispitivanje RELAY, također provedeno u bolesnika s NSCLC-om. Dopuštena je bila primjena aspirina u dozama do 325 mg/dan (vidjeti dio 5.1).

#### Reakcije na infuziju

U kliničkim ispitivanjima ramucirumaba prijavljene su reakcije na infuziju. Većina događaja nastupila je tijekom ili nakon prve ili druge infuzije ramucirumaba. Bolesnike treba nadzirati tijekom infuzije kako bi se uočili mogući znakovi preosjetljivosti. Simptomi su uključivali tresavicu/tremor, bol u leđima/grčeve, bol i/ili stezanje u prsištu, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, dispneju, piskanje pri disanju, hipoksiju i paresteziju. U teškim su slučajevima simptomi uključivali bronhospazam, supraventrikularnu tahikardiju i hipotenziju. U bolesnika u kojih dođe do reakcije na infuziju 3. ili 4. stupnja, liječenje ramucirumabom mora se odmah i trajno obustaviti (vidjeti dio 4.2).

#### Hipertenzija

U bolesnika koji su primali ramucirumab prijavljena je povećana incidencija teške hipertenzije u odnosu na one koji su primali placebo. U većini se slučajeva hipertenziju uspjelo kontrolirati standardnim antihipertenzivnim liječenjem. Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom nisu mogli sudjelovati u ispitivanjima: u tih se bolesnika liječenje ramucirumabom smije započeti tek kada i ako im se otprije postojeća hipertenzija stavi pod kontrolu. Bolesnicima koji se liječe ramucirumabom treba nadzirati krvni tlak. Primjena ramucirumaba mora se privremeno prekinuti u slučaju teške hipertenzije, sve dok se ona liječenjem ne stavi pod kontrolu. Primjena ramucirumaba mora se trajno obustaviti ako se medicinski značajna hipertenzija ne može kontrolirati antihipertenzivnom terapijom (vidjeti dio 4.2).

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

U bolesnika koji su primali ramucirumab rijetko su prijavljeni slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Simptomi PRES-a mogu uključivati napadaj, glavobolju, mučninu/povraćanje, sljepoću ili promjenu stanja svijesti, uz pridruženu hipertenziju ili bez nje. Dijagnoza PRES-a može se potvrditi pretragama oslikavanja mozga (npr. magnetskom rezonancijom). U bolesnika kod kojih se razvije PRES primjena ramucirumaba mora se trajno obustaviti. Nije poznata sigurnost primjene ramucirumaba prilikom ponovljenog započinjanja liječenja u bolesnika kod kojih je došlo do razvoja PRES-a, a potom i oporavka.

#### Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka Cyramza potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

#### Otežano cijeljenje rana

Utjecaj ramucirumaba nije ispitivan u bolesnika s ozbiljnim ranama ili ranama koje ne zacjeljuju. U istraživanju provedenom na životinjama, ramucirumab nije ometao cijeljenje rana. Međutim, budući da je ramucirumab antiangiogeni lijek koji može negativno utjecati na cijeljenje rana, liječenje

ramucirumabom mora se privremeno prekinuti tijekom najmanje 4 tjedna prije dogovorenog kirurškog zahvata. Odluku o nastavku liječenja ramucirumabom nakon kirurške intervencije treba temeljiti na kliničkoj procjeni uspješnosti cijeljenja rane.

Ako tijekom liječenja u bolesnika nastupe komplikacije s cijeljenjem rane, primjenu ramucirumaba treba prekinuti dok rana u potpunosti ne zacijeli (vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Ramucirumab treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij B ili C), cirozom s jetrenom encefalopatijom, klinički značajnim ascitesom uzrokovanim cirozom ili hepatorenalnim sindromom. Dostupni su vrlo ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti u tih bolesnika, pa se kod njih ramucirumab smije primjenjivati samo ako se prosudi da mogući korisni učinci liječenja nadmašuju mogući rizik od progresivnog zatajenja jetre.

Među bolesnicima s hepatocelularnim karcinomom prijavljena je veća stopa jetrene encefalopatije u bolesnika liječenih ramucirumabom nego u onih koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma jetrene encefalopatije. U slučaju razvoja jetrene encefalopatije ili hepatorealnog sindroma primjena ramucirumaba mora se trajno obustaviti (vidjeti dio 4.2).

#### Zatajivanje srca

Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja ramucirumaba prijavljena je brojačano veća incidencija zatajivanja srca u bolesnika liječenih ramucirumabom u kombinaciji s različitim kemoterapijskim protokolima ili erlotinibom nego u bolesnika koji su primali samo kemoterapiju ili samo erlotinib. Ta povećana incidencija nije opažena u bolesnika koji su primali ramucirumab u odnosu na placebo u kliničkim ispitivanjima primjene lijeka u monoterapiji. Nakon stavljanja lijeka u promet opaženo je zatajivanje srca kod primjene ramucirumaba, najčešće u kombinaciji s paklitakselom. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma zatajivanja srca tijekom liječenja te razmotriti prekid liječenja u slučaju razvoja kliničkih znakova i simptoma zatajivanja srca. Vidjeti dio 4.8.

#### Fistula

Kada se liječe lijekom Cyramza, bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku za nastanak fistule. U bolesnika u kojih dođe do stvaranja fistule mora se prekinuti liječenje ramucirumabom (vidjeti dio 4.2).

#### Proteinurija

U bolesnika koji su primali ramucirumab prijavljena je povećana incidencija proteinurije u odnosu na one koji su primali placebo. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg razvoja ili pogoršanja proteinurije tijekom liječenja ramucirumabom. Ako se testnim trakicama utvrdi da je razina proteina u mokraći  $\geq 2+$ , treba prikupiti svu mokraću tijekom 24 sata. Ako je razina proteina u mokraći  $\geq 2$  g/24 sata, liječenje ramucirumabom mora se privremeno prekinuti. Nakon što se razina proteina u mokraći vrati na  $< 2$  g/24 sata, liječenje treba nastaviti smanjenom dozom. Ako razina proteina u mokraći ponovno poraste na  $\geq 2$  g/24 sata, preporučuje se još jedno smanjenje doze. Liječenje ramucirumabom mora se trajno obustaviti ako je razina proteina u mokraći  $> 3$  g/24 sata ili ako se razvije nefrotski sindrom (vidjeti dio 4.2).

#### Stomatitis

U bolesnika koji su primali ramucirumab u kombinaciji s kemoterapijom prijavljena je povećana incidencija stomatitisa u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo plus kemoterapiju. U slučaju razvoja stomatitisa potrebno je odmah uvesti simptomatsko liječenje.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti primjene u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina: 15 – 29 ml/min) liječenih ramucirumabom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### Stariji bolesnici s NSCLC-om

Primijećen je trend pada djelotvornosti s porastom dobi u bolesnika koji su primali ramucirumab plus docetaksel za liječenje uznapredovalog NSCLC-a koji je progredirao nakon kemoterapije utemeljene na platini (vidjeti dio 5.1). Stoga je prije započinjanja liječenja u starijih osoba potrebno detaljno ocijeniti popratne bolesti povezane sa starijom dobi, funkcionalni status i vjerojatnu podnošljivost kemoterapije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Kod primjene ramucirumaba u kombinaciji s erlotinibom za prvu liniju liječenja NSCLC-a s aktivirajućim mutacijama gena EGFR incidencija štetnih događaja  $\geq 3$ . stupnja i ozbiljnih štetnih događaja bilo kojeg stupnja bila je veća u bolesnika u dobi od 70 ili više godina nego u onih mlađih od 70 godina.

### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici od 10 ml, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek sadrži približno 85 mg natrija po bočici od 50 ml. To odgovara približno 4 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu primijećene interakcije između ramucirumaba i paklitaksela. Istodobna primjena ramucirumaba nije utjecala na farmakokinetiku paklitaksela, a istodobna primjena paklitaksela nije utjecala na farmakokinetiku ramucirumaba. Istodobna primjena ramucirumaba nije utjecala na farmakokinetiku irinotekana ni njegova aktivnog metabolita SN-38. Istodobna primjena ramucirumaba nije utjecala na farmakokinetiku docetaksela ni erlotiniba.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja lijekom Cyramza te ih treba upozoriti na moguće rizike za trudnoću i plod. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon posljednje doze ramucirumaba.

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni ramucirumaba u trudnica. Istraživanja na životinjama nisu dostatna kada je riječ o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Budući da je angiogeneza ključna za održanje trudnoće i razvoj ploda, inhibicija angiogeneze nakon primjene ramucirumaba može dovesti do štetnih učinaka na trudnoću, uključujući plod. Cyramza se smije primjenjivati samo ako mogući korisni učinci liječenja za majku opravdavaju mogući rizik tijekom trudnoće. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja ramucirumabom, treba je upozoriti na moguće rizike za očuvanje trudnoće kao i na rizike za plod. Primjena lijeka Cyramza ne preporučuje se u trudnica niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ramucirumab u majčino mlijeko. Očekuje se da će stupanj izlučivanja u majčino mlijeko i stupanj oralne apsorpcije biti nizak. Budući da se ne može isključiti rizik za dojenju novorođenčad/dojenčad, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Cyramza i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze.

### Plodnost

Nema podataka o učincima ramucirumaba na plodnost u ljudi. Na temelju istraživanja na životinjama, postoji vjerojatnost štetnog utjecaja liječenja ramucirumabom na plodnost žena (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Cyramza ne utječe ili zanemarlivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnici primijete simptome koji utječu na njihovu sposobnost koncentracije i reagiranja, preporučuje se da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima sve dok se ti učinci ne povuku.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave povezane s liječenjem ramucirumabom (u monoterapiji ili u kombinaciji s citotoksičnom kemoterapijom) bile su:

- perforacija u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.4)
- teško krvarenje u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.4)
- arterijski tromboembolijski događaji (vidjeti dio 4.4)
- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (vidjeti dio 4.4)

Najčešće nuspojave primijećene u bolesnika liječenih ramucirumabom u monoterapiji su: periferni edem, hipertenzija, proljev, bol u abdomenu, glavobolja, proteinurija i trombocitopenija.

Najčešće nuspojave primijećene u bolesnika liječenih ramucirumabom u kombinaciji s kemoterapijom su: umor/astenija, neutropenija, proljev, epistaksa i stomatitis.

Najčešće nuspojave primijećene u bolesnika liječenih ramucirumabom u kombinaciji s erlotinibom su: infekcije, proljev, hipertenzija, stomatitis, proteinurija, alopecija i epistaksa.

##### Tablični prikaz nuspojava

U Tablicama 6 i 7 u nastavku navedene su nuspojave na lijek zabilježene u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III koje su bile povezane s primjenom ramucirumaba u monoterapiji za liječenje raka želuca i hepatocelularnog karcinoma ili u kombinaciji s različitim kemoterapijskim protokolima ili erlotinibom za liječenje raka želuca, metastatskog kolorektalnog raka i NSCLC-a. Nuspojave na lijek navedene su u nastavku sukladno MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

U tablicama nuspojava su za određivanje učestalosti korištene sljedeće kategorije:

- vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 6: Nuspojave na lijek prijavljene u bolesnika liječenih ramucirumabom u monoterapiji u sklopu kliničkih ispitivanja faze 3 (REGARD, REACH-2 i REACH [bolesnici kojima je vrijednost alfa-fetoproteina bila  $\geq 400$  ng/ml])**

| <b>Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)</b> | <b>Vrlo često</b>                         | <b>Često</b>   | <b>Manje često</b>                           |
|---|---|--|--|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava               | trombocitopenija <sup>a</sup>             | neutropenija <sup>a</sup>  |  |
| Poremećaji metabolizma i prehrane               |   | hipokalijemija <sup>a,b</sup><br>hiponatrijemija <sup>a</sup><br>hipoalbuminemija <sup>a</sup> |  |
| Poremećaji živčanog sustava                     | glavobolja                                | jetrena encefalopatija <sup>c</sup>  |  |
| Krvožilni poremećaji                            | hipertenzija <sup>a,d</sup>               | arterijski tromboembolijski događaji <sup>a</sup>  |  |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja |   | epistaksa  |  |
| Poremećaji probavnog sustava                    | bol u abdomenu <sup>a,c</sup><br>proljevi | opstrukcija crijeva <sup>a</sup>   | perforacija u probavnom sustavu <sup>a</sup> |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva               |   | osip <sup>a</sup>  |  |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava          | proteinurija <sup>a,f</sup>               |  |  |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene   | periferni edem                            | reakcije na infuziju <sup>a</sup>  |  |

<sup>a</sup> Navedeni pojmovi predstavljaju skupinu događaja koji opisuju određeni medicinski koncept, a ne samo jedan događaj ili preporučeni pojam.

<sup>b</sup> Uključuje: hipokalijemiju i smanjenu razinu kalija u krvi.

<sup>c</sup> Na temelju podataka iz ispitivanja REACH-2 i REACH (ramucirumab u monoterapiji za liječenje HCC-a). Uključuje jetrenu encefalopatiju i hepatičnu komu.

<sup>d</sup> Uključuje: povišen krvni tlak i hipertenziju.

<sup>e</sup> Uključuje: bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena i bol u jetri.

<sup>f</sup> Uključuje jedan slučaj nefrotskog sindroma.

**Tablica 7: Nuspojave na lijek prijavljene u bolesnika liječenih ramucirumabom u kombinaciji s kemoterapijom ili erlotinibom u sklopu kliničkih ispitivanja faze 3 (RAINBOW, REVEL, RAISE i RELAY)**

| Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)        | Vrlo često   | Često  | Manje često      |
|---|--|--|------------------|
| Infekcije i infestacije                         | infekcije <sup>j,k</sup>   | sepsa <sup>a,b</sup>   |                  |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava               | neutropenija <sup>a</sup><br>leukopenija <sup>a,c</sup><br>trombocitopenija <sup>a</sup><br>anemija <sup>i</sup> | febrilna neutropenija <sup>d</sup>   |                  |
| Poremećaji metabolizma i prehrane               |  | hipoalbuminemija <sup>a</sup><br>hiponatrijemija <sup>a</sup>  |                  |
| Poremećaji živčanog sustava                     | glavobolja <sup>i</sup>  |  |                  |
| Srčani poremećaji                               |  |  | zatajivanje srca |
| Krvožilni poremećaji                            | hipertenzija <sup>a,e</sup>  |  |                  |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | epistaksa  | plućno krvarenje <sup>j,l</sup>  |                  |
| Poremećaji probavnog sustava                    | stomatitis<br>proljev  | epizode krvarenja u probavnom sustavu <sup>a,f</sup><br>perforacija u probavnom sustavu <sup>a</sup><br>krvarenje desni <sup>i</sup> |                  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva               | alopecija <sup>i</sup>   | sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije <sup>g</sup>  |                  |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava          | proteinurija <sup>a,h</sup>  |  |                  |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene   | umor <sup>a,i</sup><br>upala sluznice <sup>d</sup><br>periferni edem   |  |                  |

<sup>a</sup> Navedeni pojmovi predstavljaju skupinu događaja koji opisuju određeni medicinski koncept, a ne samo jedan događaj ili preporučeni pojam.

<sup>b</sup> Na temelju podataka iz ispitivanja RAINBOW (ramucirumab plus paklitaksel).

<sup>c</sup> Na temelju podataka iz ispitivanja RAINBOW (ramucirumab plus paklitaksel). Uključuje: leukopeniju i smanjen broj bijelih krvnih stanica.

<sup>d</sup> Na temelju podataka iz ispitivanja REVEL (ramucirumab plus docetaksel).

<sup>e</sup> Uključuje: povišen krvni tlak, hipertenziju i hipertenzivnu kardiomiopatiju.

<sup>f</sup> Na temelju podataka iz ispitivanja RAINBOW (ramucirumab plus paklitaksel) i RAISE (ramucirumab plus FOLFIRI). Uključuje: analno krvarenje, krvavi proljev, želučano krvarenje, krvarenje u probavnom sustavu, hematemezu, hematoheziju, hemoroidalno krvarenje, Mallory-Weissov sindrom, melenu, ezofagealno krvarenje, rektalno krvarenje i krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava.

<sup>g</sup> Na temelju podataka iz ispitivanja RAISE (ramucirumab plus FOLFIRI).

<sup>h</sup> Uključuje slučajeve nefrotskog sindroma.

<sup>i</sup> Na temelju podataka iz ispitivanja RAINBOW (ramucirumab plus paklitaksel) i REVEL (ramucirumab plus docetaksel). Uključuje: umor i asteniju.

<sup>j</sup> Na temelju podataka iz ispitivanja RELAY (ramucirumab plus erlotinib).

<sup>k</sup> Pojam 'infekcije' uključuje sve preferirane pojmove koji pripadaju organskom sustavu 'Infekcije i infestacije'. Najčešće ( $\geq 1\%$ ) infekcije  $\geq 3$ . stupnja uključuju pneumoniju, celulitis, paronihiju, kožnu infekciju i infekciju mokraćnih putova.

<sup>l</sup> Uključuje hemoptizu, krvarenje u grkljanu, hemotoraks (zabilježen je slučaj sa smrtnim ishodom) i plućno krvarenje.

Klinički značajne nuspojave (uključujući nuspojave  $\geq 3$ . stupnja) povezane s antiangiogenom terapijom primijećene u bolesnika liječenih ramucirumabom u svim kliničkim ispitivanjima bile su: perforacije u probavnom sustavu, reakcije na infuziju i proteinurija (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Kolorektalni rak

#### Ramucirumab u kombinaciji s FOLFIRI protokolom

Najčešća nuspojava ( $\geq 1$  %) koja je dovela do prekida primjene ramucirumaba u bolesnika s metastatskim kolorektalnim rakom liječenih ramucirumabom plus protokolom FOLFIRI u ispitivanju RAISE bila je proteinurija (1,5 %). Najčešće nuspojave ( $\geq 1$  %) koje su dovele do prekida primjene jedne ili više sastavnica protokola FOLFIRI bile su: neutropenija (12,5 %), trombocitopenija (4,2 %), proljev (2,3 %) i stomatitis (2,3 %). Od svih sastavnica protokola FOLFIRI, najčešće se prekidalo liječenje bolusnom dozom 5-FU.

### Nuspojave iz drugih izvora

**Tablica 8: Nuspojave povezane s ramucirumabom prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet**

| Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)  | Često       | Manje često | Rijetko   | Nepoznato                      |
|---|-------------|-------------|---|--------------------------------|
| Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) | hemangiom   |             |   |                                |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava   |             |             | trombotska mikroangiopatija                     |                                |
| Endokrini poremećaji  | hipotireoza |             |   |                                |
| Poremećaji živčanog sustava   |             |             | sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije |                                |
| Srčani poremećaji   |             |             |   | zatajivanje srca <sup>a</sup>  |
| Krvožilni poremećaji  |             |             |   | aneurizme i disekcije arterija |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta                                 | disfonija   |             |   |                                |

<sup>a</sup> Nakon stavljanja lijeka u promet opaženo je zatajivanje srca kod primjene ramucirumaba, najčešće u kombinaciji s paklitakselom. Vidjeti dio 4.4.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

### Pedijatrijska populacija

Na temelju ograničenog broja pedijatrijskih bolesnika liječenih ramucirumabom u monoterapiji u ispitivanju I4T-MC-JVDA nisu otkrivena nova sigurnosna pitanja (vidjeti dio 5.1). U jednog bolesnika u tom ispitivanju zabilježeno je progresivno širenje ploče rasta distalnog femura. Nije poznat utjecaj

tog nalaza na rast. U ograničenog broja pedijatrijskih bolesnika liječenih ramucirumabom u kombiniranoj terapiji u ispitivanju J1S-MC-JV02 nisu prijavljena nova sigurnosna pitanja (vidjeti dio 5.1).

#### 4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju u ljudi. Cyramza se primjenjivala u ispitivanju faze 1 u dozi do 10 mg/kg svaka dva tjedna, a da nije dosegnuta maksimalna podnošljiva doza. U slučaju predoziranja treba uvesti potpurnu terapiju.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, VEGF/VEGFR (vaskularni endotelni faktor rasta) inhibitori, ATK oznaka: L01FG02.

#### Mehanizam djelovanja

Receptor 2 vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) je ključni posrednik u angiogenezi koju inducira VEGF. Ramucirumab je ljudsko protutijelo koje ciljano djeluje na receptore i specifično se veže za VEGF receptor 2 te blokira vezivanje VEGF-A, VEGF-C i VEGF-D. Rezultat toga je da ramucirumab inhibira ligandom stimuliranu aktivaciju VEGF receptora 2 i sve ostale signalizacijske komponente koje se na njega nadovezuju (engl. *downstream signalling components*), uključujući mitogenima aktivirane proteinske kinaze p44/p42, neutralizirajući tako ligandom induciranu proliferaciju i migraciju ljudskih endotelnih stanica.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Rak želuca

##### *RAINBOW*

RAINBOW, globalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje lijeka Cyramza plus paklitaksela naspram placebo plus paklitaksela, provedeno je u 665 bolesnika s lokalno recidivirajućim i neoperabilnim ili metastatskim rakom želuca (uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja) nakon kemoterapije koja je sadržavala platinu i fluoropirimidin, u kombinaciji s antraciklinom ili bez njega. Primarna mjera ishoda bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), a sekundarne mjere ishoda uključivale su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) i stopu ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR). Bolesnici su morali imati progresiju bolesti tijekom ili unutar 4 mjeseca nakon posljednje doze prvolinijske terapije te su morali imati funkcionalni ECOG status od 0-1. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 da primaju lijek Cyramza plus paklitaksel (n = 330) ili placebo plus paklitaksel (n = 335). Randomizacija je bila stratificirana prema geografskoj regiji, vremenu od početka prvolinijske terapije do progresije bolesti (< 6 mjeseci naspram ≥ 6 mjeseci) i mjerljivosti bolesti. Cyramza u dozi od 8 mg/kg ili placebo primjenjivani su intravenskom infuzijom svaka 2 tjedna (1. i 15. dana) u sklopu 28-dnevnog ciklusa. Paklitaksel u dozi od 80 mg/m<sup>2</sup> primjenjivao se intravenskom infuzijom 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Većina (75 %) bolesnika randomiziranih u sklopu ispitivanja prethodno je primala kombiniranu terapiju platinom i fluoropirimidinom bez antraciklina. Preostali su bolesnici (25 %) prethodno primali kombiniranu terapiju platinom i fluoropirimidinom zajedno s antraciklinom. U dvije trećine bolesnika progresija bolesti nastupila je još tijekom prvolinijskog liječenja (66,8 %). Skupine su u načelu bile ujednačene s obzirom na početne demografske značajke i značajke bolesti: medijan dobi iznosio je 61 godinu; 71 % bolesnika bili su muškarci; 61 % bolesnika bili su bijelci, a 35 % njih Azijati; funkcionalni ECOG status iznosio je 0 u 39 % bolesnika, te 1 u 61 % bolesnika; 81 % bolesnika imalo



je mjerljivu bolest; 79 % imalo je rak želuca, a 21 % adenokarcinom gastroezofagealnog spoja. U većine je bolesnika (76 %) progresija bolesti nastupila unutar 6 mjeseci nakon početka prvolinijske terapije. Medijan trajanja liječenja u bolesnika liječenih lijekom Cyramza plus paklitakselom iznosio je 19 tjedana, dok je u bolesnika koji su primali placebo plus paklitaksel medijan trajanja liječenja iznosio 12 tjedana. Medijan relativnog intenziteta doze lijeka Cyramza iznosio je 98,6 %, a placebo 99,6 %. Medijan relativnog intenziteta doze paklitaksela iznosio je 87,7 % u skupini koja je primala lijek Cyramza plus paklitaksel te 93,2 % u skupini koja je primala placebo plus paklitaksel. Liječenje je zbog štetnih događaja prekinuo sličan postotak bolesnika: 12 % bolesnika liječenih lijekom Cyramza plus paklitakselom te 11 % onih koji su primali placebo plus paklitaksel. Sistemsku protutumorsku terapiju nakon prekida liječenja primilo je 47,9 % bolesnika liječenih lijekom Cyramza plus paklitakselom te 46,0 % onih koji su primali placebo plus paklitaksel.

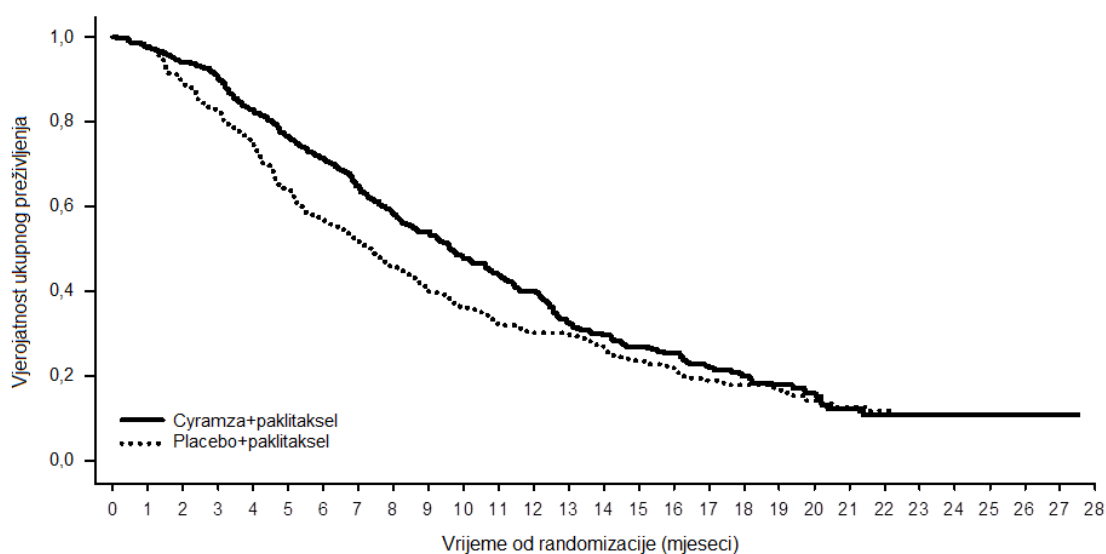
Ukupno preživljenje statistički se značajno poboljšalo u bolesnika liječenih lijekom Cyramza plus paklitakselom u odnosu na one koji su primali placebo plus paklitaksel (omjer hazarda [engl. *hazard ratio*, HR] 0,807; 95 % CI: 0,678 do 0,962; p = 0,0169). Primijećeno je produljenje medijana preživljenja za 2,3 mjeseca u korist skupine liječene lijekom Cyramza plus paklitakselom: 9,63 mjeseca u skupini liječenoj lijekom Cyramza plus paklitakselom te 7,36 mjeseci u skupini koja je primala placebo plus paklitaksel. Preživljenje bez progresije bolesti statistički se značajno poboljšalo u bolesnika liječenih lijekom Cyramza i paklitakselom u odnosu na one koji su primali placebo i paklitaksel (HR 0,635; 95 % CI: 0,536 do 0,752; p = 0,0001). Primijećeno je produljenje medijana PFS-a od 1,5 mjeseci u korist skupine liječene lijekom Cyramza plus paklitakselom: 4,4 mjeseca u skupini liječenoj lijekom Cyramza plus paklitakselom te 2,9 mjeseci u skupini koja je primala placebo plus paklitaksel. Stopa objektivnog odgovora [engl. *objective response rate*, ORR (potpun odgovor [engl. *complete response*, CR] + djelomičan odgovor [engl. *partial response*, PR])] značajno se poboljšala u bolesnika koji su primali lijek Cyramza plus paklitaksel u odnosu na one koji su primali placebo plus paklitaksel (omjer šansi: 2,140; 95 % CI: 1,499 do 3,160; p = 0,0001). Stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) iznosila je 27,9 % u skupini liječenoj lijekom Cyramza plus paklitakselom te 16,1 % u skupini koja je primala placebo plus paklitaksel. Poboljšanja OS-a i PFS-a dosljedno su opažena u podskupinama koje su bile unaprijed određene na temelju dobi, spola i rase, kao i u većini drugih unaprijed određenih podskupina. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 9.

**Tablica 9: Sažetak podataka o djelotvornosti – populacija predviđena za liječenje (engl. *Intent to Treat*, ITT)**

|   | <b>Cyramza plus paklitaksel<br/>N = 330</b> | <b>Placebo plus<br/>paklitaksel<br/>N = 335</b> |
|---|---|---|
| Ukupno preživljenje, mjeseci                    |   |   |
| Medijan (95 % CI)                               | 9,6 (8,5; 10,8)                             | 7,4 (6,3; 8,4)                                  |
| Omjer hazarda (95 % CI)                         | 0,807 (0,678; 0,962)                        |   |
| Stratificirana log-rang p-vrijednost            | 0,0169                                      |   |
| Preživljenje bez progresije bolesti,<br>mjeseci |   |   |
| Medijan (95 % CI)                               | 4,4 (4,2; 5,3)                              | 2,9 (2,8; 3,0)                                  |
| Omjer hazarda (95 % CI)                         | 0,635 (0,536; 0,752)                        |   |
| Stratificirana log-rang p-vrijednost            | < 0,0001                                    |   |
| Stopa objektivnog odgovora (CR + PR)            |   |   |
| Stopa - postotak (95 % CI)                      | 27,9 (23,3; 33,0)                           | 16,1 (12,6; 20,4)                               |
| Omjer šansi                                     | 2,140 (1,449; 3,160)                        |   |
| Stratificirana CMH p-vrijednost                 | 0,0001                                      |   |

Kratice: CI = interval pouzdanosti, CR = potpun odgovor, PR = djelomičan odgovor, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

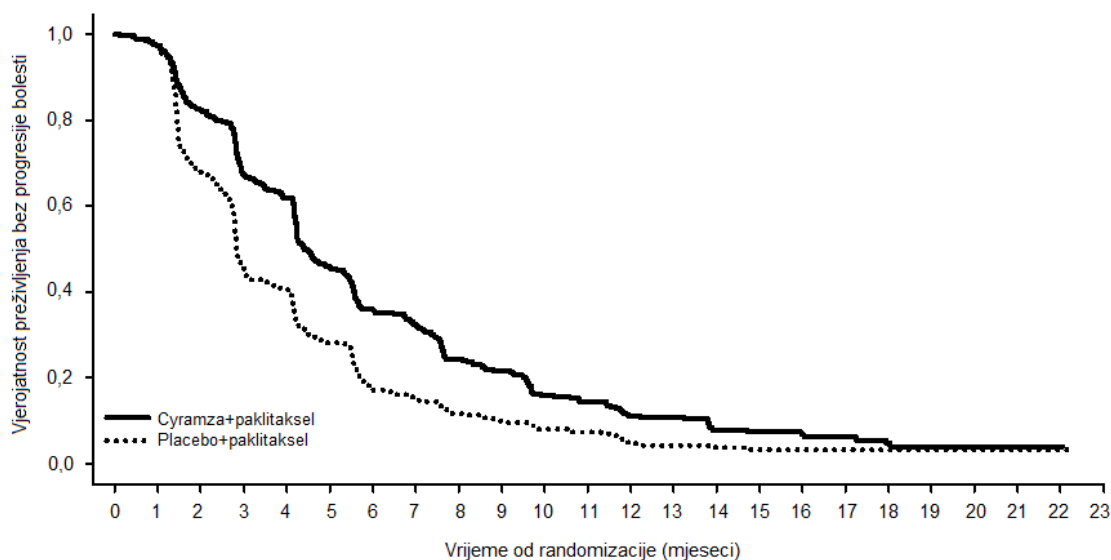
**Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja uz primjenu lijeka Cyramza plus paklitaksela naspram placeba plus paklitaksela u ispitivanju RAINBOW**



Broj bolesnika pod rizikom

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

**Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti uz primjenu lijeka Cyramza plus paklitaksela naspram placeba plus paklitaksela u ispitivanju RAINBOW**



Broj bolesnika pod rizikom

|                     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Cyramza+paklitaksel | 330 | 259 | 188 | 104 | 70 | 43 | 28 | 15 | 11 | 7 | 3 | 1 |
| Placebo+paklitaksel | 335 | 214 | 124 | 50  | 34 | 21 | 12 | 8  | 5  | 3 | 3 | 3 |

**REGARD**

REGARD, multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje lijeka Cyramza plus NPL-a napram placeba plus NPL-a, provedeno je u 355 bolesnika s lokalno recidivirajućim i neoperabilnim ili metastatskim rakom želuca (uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja) nakon kemoterapije koja je sadržavala platinu ili fluoropirimidin. Primarna mjera ishoda bio je OS, a sekundarne mjere ishoda uključivale su PFS. Bolesnici su morali imati progresiju bolesti tijekom ili unutar 4 mjeseca nakon posljednje doze prvolinijske terapije za metastatsku bolest ili tijekom adjuvantnog liječenja ili unutar 6 mjeseci nakon posljednje doze adjuvantne terapije te su morali imati funkcionalni ECOG status od 0-1. Da bi bili uključeni u ispitivanje, bolesnici su morali imati

vrijednost ukupnog bilirubina  $\leq 1,5$  mg/dl te AST i ALT  $\leq 3$  puta iznad GGN-a, ili  $\leq 5$  puta iznad GGN-a ako su bile prisutne jetrene metastaze.

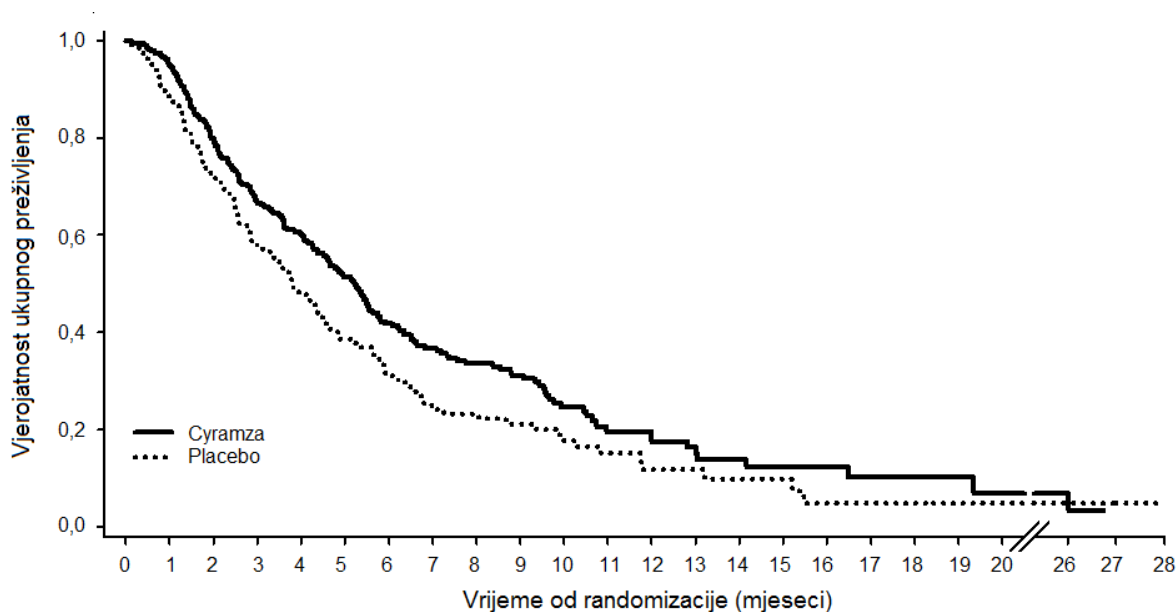
Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje intravenske infuzije lijeka Cyramza u dozi od 8 mg/kg (n = 238) ili placebo (n = 117) svaka dva tjedna. Randomizacija je bila stratificirana prema gubitku tjelesne težine tijekom prethodna 3 mjeseca ( $\geq 10$  % naspram  $< 10$  %), geografskoj regiji i lokaciji primarnog tumora (želudac naspram gastroezofagealnog spoja). Skupine su bile ujednačene s obzirom na početne demografske značajke i značajke bolesti. Funkcionalni ECOG status iznosio je 1 u 72 % bolesnika. U ispitivanje REGARD nisu bili uključeni bolesnici s cirozom jetre Child-Pugh B ili C. Jedanaest posto (11 %) bolesnika liječenih lijekom Cyramza i 6 % bolesnika koji su primali placebo prekinulo je liječenje zbog štetnih događaja. Ukupno preživljenje statistički se značajno poboljšalo u bolesnika koji su primali lijek Cyramza u odnosu na one koji su primali placebo (omjer hazarda [HR] 0,776; 95 % CI: 0,603 do 0,998; p = 0,0473) što odgovara smanjenju rizika od smrti za 22 %, te produljenju medijana preživljenja na 5,2 mjeseca uz primjenu lijeka Cyramza u odnosu na 3,8 mjeseci uz placebo. Preživljenje bez progresije bolesti statistički se značajno poboljšalo u bolesnika koji su primali lijek Cyramza u odnosu na one koji su primali placebo (HR 0,483; 95 % CI: 0,376 do 0,620; p = 0,0001) te se rizik od progresije ili smrti smanjio za 52 %, a medijan PFS-a produljio na 2,1 mjesec uz primjenu lijeka Cyramza u odnosu na 1,3 mjeseca uz placebo. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 10.

**Tablica 10: Sažetak podataka o djelotvornosti – ITT populacija**

|  | <b>Cyramza<br/>N = 238</b> | <b>Placebo<br/>N = 117</b> |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Ukupno preživljenje, mjeseci                 |                            |                            |
| Medijan (95 % CI)                            | 5,2 (4,4; 5,7)             | 3,8 (2,8; 4,7)             |
| Omjer hazarda (95 % CI)                      | 0,776 (0,603; 0,998)       |                            |
| Stratificirana log-rang p-vrijednost         | 0,0473                     |                            |
| Preživljenje bez progresije bolesti, mjeseci |                            |                            |
| Medijan (95 % CI)                            | 2,1 (1,5; 2,7)             | 1,3 (1,3; 1,4)             |
| Omjer hazarda (95 % CI)                      | 0,483 (0,376; 0,620)       |                            |
| Stratificirana log-rang p-vrijednost         | < 0,0001                   |                            |
| 12-tjedna stopa PFS-a (95 % CI)              | 40,1 (33,6; 46,4)          | 15,8 (9,7; 23,3)           |

Kratice: CI = interval pouzdanosti

**Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja uz primjenu lijeka Cyramza naspram placeba u ispitivanju REGARD**



|         | Broj bolesnika pod rizikom |     |    |    |    |   |   |   |   |
|---------|----------------------------|-----|----|----|----|---|---|---|---|
| Cyramza | 238                        | 154 | 92 | 49 | 17 | 7 | 3 | 0 | 0 |
| Placebo | 117                        | 66  | 34 | 20 | 7  | 4 | 2 | 1 | 0 |

Na temelju ograničenih podataka iz ispitivanja REGARD prikupljenih u bolesnika s HER2 pozitivnim rakom želuca ili adenokarcinomom gastroezofagealnog spoja te u bolesnika prethodno liječenih trastuzumabom (u ispitivanju RAINBOW), nije vjerojatno da će Cyramza imati štetnoga učinka ili da neće imati učinka u bolesnika s HER2 pozitivnim rakom želuca. *Post hoc* analize nestratificirane podskupine bolesnika iz ispitivanja RAINBOW koji su prethodno bili liječeni trastuzumabom (n = 39) ukazale su na moguće povoljne učinke na preživljenje tih bolesnika (HR 0,679, 95 % CI 0,327; 1,419) i pokazale su povoljne učinke na preživljenje bez progresije bolesti (PFS) (HR 0,399, 95 % CI 0,194; 0,822).

### Kolorektalni rak

#### *RAISE*

RAISE je bilo globalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje lijeka Cyramza plus protokola FOLFIRI naspram placeba plus protokola FOLFIRI, provedeno u bolesnika s metastatskim kolorektalnim rakom koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom ili nakon prvolinijske terapije bevacizumabom, oksaliplatinom i fluoropirimidinom. Bolesnici su morali imati funkcionalni ECOG status od 0 ili 1 te progresiju bolesti unutar 6 mjeseci od posljednje doze prvolinijske terapije. Bolesnici su morali imati odgovarajuću jetrenu, bubrežnu i koagulacijsku funkciju. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su u anamnezi imali nekontrolirane nasljedne ili stečene poremećaje krvarenja ili trombotske poremećaje, koji su nedavno imali teško krvarenje ( $\geq 3$ . stupnja) ili su doživjeli arterijski tromboembolijski događaj unutar 12 mjeseci prije randomizacije. U ispitivanje nisu bili uključeni ni bolesnici koji su tijekom prvolinijske terapije bevacizumabom imali bilo što od sljedećega: arterijski tromboembolijski događaj, hipertenziju 4. stupnja, proteinuriju 3. stupnja, epizodu krvarenja 3. – 4. stupnja ili perforaciju crijeva.

Ukupno su 1072 bolesnika randomizirana (1:1) da primaju ili lijek Cyramza (n = 536) u dozi od 8 mg/kg ili placebo (n = 536), oba u kombinaciji s protokolom FOLFIRI. Svi su se lijekovi primjenjivali intravenski. Protokol FOLFIRI uključivao je simultanu primjenu irinotekana u dozi od 180 mg/m<sup>2</sup> tijekom 90 minuta i folatne kiseline u dozi od 400 mg/m<sup>2</sup> tijekom 120 minuta, nakon čega je slijedila bolusna primjena 5-fluorouracila (5-FU) u dozi od 400 mg/m<sup>2</sup> tijekom 2 – 4 minute, a zatim i primjena 5-FU u dozi od 2400 mg/m<sup>2</sup> kontinuiranom infuzijom tijekom 46 – 48 sati. Ciklusi liječenja

u obje su se skupine ponavljali svaka 2 tjedna. Bolesnicima koji su zbog štetnih događaja prestali primjenjivati jednu ili više sastavnica terapije bio je dopušten nastavak liječenja preostalim sastavnicama do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda bio je OS, a sekundarne mjere ishoda uključivale su PFS, stopu objektivnog odgovora (ORR) i kvalitetu života ocijenjenu na temelju upitnika QLQ-C30 Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC). Randomizacija je bila stratificirana prema geografskoj regiji, statusu gena KRAS u tumoru (mutacija ili divlji tip) i vremenu do progresije bolesti nakon početka prvolinijskog liječenja (< 6 mjeseci naspram ≥ 6 mjeseci).

Demografske i početne značajke ITT populacije bile su slične u obje liječene skupine. Medijan dobi iznosio je 62 godine, a 40 % bolesnika bilo je u dobi od ≥ 65 godina; 57 % bolesnika bili su muškarci; 76 % bolesnika bili su bijelci, a 20 % Azijci; 49 % bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status od 0; 49 % bolesnika imalo je tumor s mutacijom gena KRAS, a u 24 % bolesnika progresija je nastupila < 6 mjeseci nakon početka prvolinijskog liječenja. Sistemska protutumorsku terapiju je nakon prekida liječenja primilo 54 % bolesnika liječenih lijekom Cyramza plus protokolom FOLFIRI te 56 % onih koji su primali placebo plus FOLFIRI.

Ukupno preživljenje statistički se značajno poboljšalo u bolesnika koji su primali lijek Cyramza plus FOLFIRI u odnosu na one koji su primali placebo plus FOLFIRI (HR 0,844; 95 % CI: 0,730 do 0,976;  $p = 0,0219$ ). Primijećeno je produljenje medijana preživljenja za 1,6 mjeseci u korist skupine liječene lijekom Cyramza plus protokolom FOLFIRI: 13,3 mjeseca u skupini koja je primala lijek Cyramza plus FOLFIRI te 11,7 mjeseci u skupini koja je primala placebo plus FOLFIRI. Preživljenje bez progresije bolesti statistički se značajno poboljšalo u bolesnika liječenih lijekom Cyramza plus protokolom FOLFIRI u odnosu na one koji su primali placebo plus FOLFIRI (HR 0,793; 95 % CI: 0,697 do 0,903;  $p = 0,0005$ ). Primijećeno je produljenje medijana PFS-a za 1,2 mjeseca u korist skupine liječene lijekom Cyramza plus protokolom FOLFIRI: 5,7 mjeseci u skupini koja je primala lijek Cyramza plus FOLFIRI te 4,5 mjeseci u skupini koja je primala placebo plus FOLFIRI. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 11 te na Slikama 4 i 5.

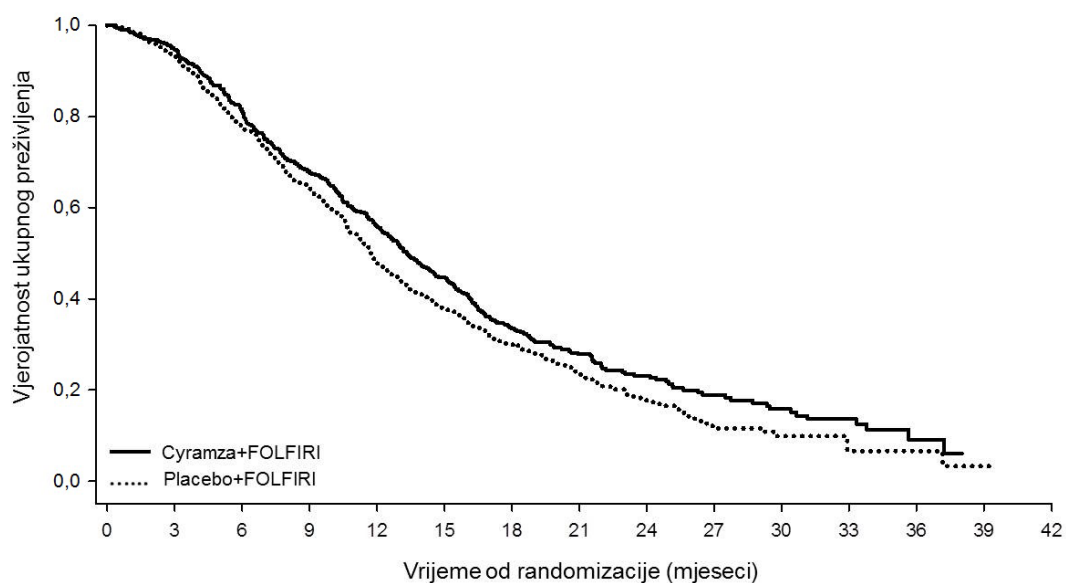
Provedene su unaprijed određene analize za OS i PFS prema stratifikacijskim faktorima. HR za OS iznosio je 0,82 (95 % CI: 0,67 do 1,0) u bolesnika oboljelih od tumora s divljim tipom gena KRAS te 0,89 (95 % CI: 0,73 do 1,09) u bolesnika oboljelih od tumora s mutacijom gena KRAS. U bolesnika kojima je bolest progredirala ≥ 6 mjeseci nakon početka prvolinijskog liječenja, HR za OS iznosio je 0,86 (95 % CI: 0,73 do 1,01), dok je u bolesnika kojima je bolest progredirala < 6 mjeseci nakon početka prvolinijskog liječenja iznosio 0,86 (95 % CI: 0,64 do 1,13). Sve unaprijed određene analize podskupina za PFS i OS – prema dobi (< 65 i ≥ 65 godina), spolu, rasi, funkcionalnom ECOG statusu (0 ili ≥ 1), broju zahvaćenih organa, metastazama samo u jetri, sijelu primarnog tumora (kolon ili rektum) i vrijednostima karcinoembrijskog antigena (< 200 µg/l, ≥ 200 µ/l) – pokazale su da se bolji terapijski učinak ostvaruje lijekom Cyramza plus protokolom FOLFIRI nego placebom plus protokolom FOLFIRI. U 32 od 33 unaprijed određene analize podskupina za OS, HR je iznosio < 1,0. Jedina podskupina u kojoj je HR bio > 1 bila je podskupina bolesnika u kojih je progresija bolesti nastupila < 3 mjeseca nakon početka prvolinijskog liječenja bevacizumabom (HR 1,02 [95 % CI: 0,68 do 1,55]). Ta se jedna podskupina može smatrati skupinom s agresivnom bolešću koja je razmjerno refraktorna na prvolinijsko liječenje. U obje su liječene skupine bolesnici u kojih se javila neutropenija imali dulji medijan OS-a od onih koji nisu imali neutropeniju. Medijan OS-a u bolesnika s neutropenijom bilo kojeg stupnja bio je dulji u skupini koja je primala ramucirumab (16,1 mjesec) nego u bolesnika koji su primali placebo (12,6 mjeseci). Medijan OS-a u bolesnika koji nisu imali neutropeniju iznosio je 10,7 mjeseci u obje skupine.

**Tablica 11: Sažetak podataka o djelotvornosti – ITT populacija**

|  | <b>Cyramza plus FOLFIRI<br/>N = 536</b> | <b>Placebo plus FOLFIRI<br/>N = 536</b> |
|--|---|---|
| Ukupno preživljenje, mjeseci                 |   |   |
| Medijan (95 % CI)                            | 13,3 (12,4; 14,5)                       | 11,7 (10,8; 12,7)                       |
| Omjer hazarda (95 % CI)                      | 0,84 (0,73; 0,98)                       |   |
| Stratificirana log-rank p-vrijednost         | 0,022                                   |   |
| Preživljenje bez progresije bolesti, mjeseci |   |   |
| Medijan (95 % CI)                            | 5,7 (5,5; 6,2)                          | 4,5 (4,2; 5,4)                          |
| Omjer hazarda (95 % CI)                      | 0,79 (0,70; 0,90)                       |   |
| Stratificirana log-rank p-vrijednost         | < 0,001                                 |   |

Kratice: CI = interval pouzdanosti

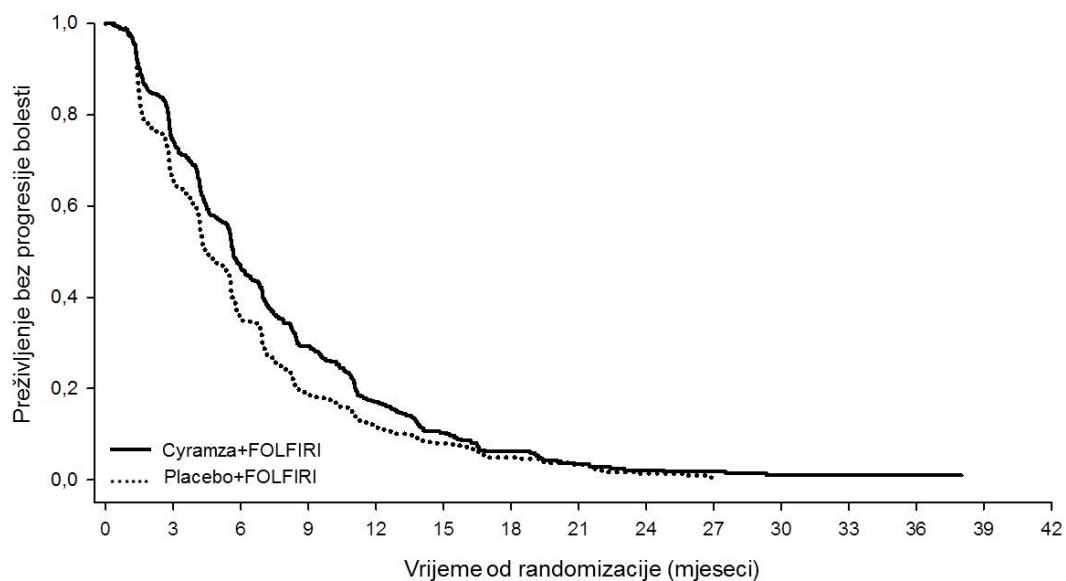
**Slika 4: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja uz primjenu lijeka Cyramza plus protokola FOLFIRI naspram placeba plus protokola FOLFIRI u ispitivanju RAISE**



Broj pod rizikom

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

**Slika 5: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti uz primjenu lijeka Cyramza plus protokola FOLFIRI naspram placeba plus protokola FOLFIRI u ispitivanju RAISE**



Broj bolesnika pod rizikom

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

ORR je bio sličan u obje liječene skupine (13,4 % uz ramucirumab plus FOLFIRI naspram 12,5 % uz placebo plus FOLFIRI). Stopa kontrole bolesti (potpun odgovor plus djelomičan odgovor plus stabilna bolest) bila je brojčano veća u bolesnika liječenih ramucirumabom plus protokolom FOLFIRI nego u onih koji su primali placebo plus FOLFIRI (74,1 % naspram 68,8 %). S obzirom na upitnik EORTC QLQ-C30, bolesnici u skupini koja je primala ramucirumab plus FOLFIRI na većini su ljestvica prijavili prolazno smanjenje kvalitete života u odnosu na bolesnike u skupini koja je primala placebo plus FOLFIRI. Nakon prvih mjesec dana liječenja prijavljene su tek malobrojne razlike između dviju skupina.

### Rak pluća nemalih stanica (NSCLC)

#### *RELAY*

Ispitivanje RELAY bilo je globalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 u kojem su se ocjenjivali Cyramza plus erlotinib u odnosu na placebo plus erlotinib. U ispitivanje je randomizirano (u omjeru 1:1) 449 prethodno neliječenih bolesnika s metastatskim rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) koji su u trenutku uključivanja imali aktivirajuće mutacije gena za receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR), i to deleciju eksona 19 ili točkastu mutaciju u eksonu 21. U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici čiji je funkcionalni ECOG status bio 0 ili 1. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su na početku ispitivanja imali metastaze u središnjem živčanom sustavu (SŽS) ni oni s potvrđenim mutacijama T790M u genu EGFR. U ispitivanje nisu bili uključeni ni bolesnici s visokim rizikom od krvarenja kao ni bolesnici s kardiovaskularnim događajima, uključujući one koji su doživjeli bilo kakav arterijski trombotski događaj unutar 6 mjeseci prije uključivanja.

Demografske i početne značajke bile su dobro ujednačene u obje skupine; 77 % bolesnika bili su Azijci, a 22 % bijelci. Bolesnici liječeni lijekom Cyramza plus erlotinibom doživjeli su statistički značajno produljenje preživljenja bez progresije bolesti (PFS) u odnosu na one koji su primali placebo plus erlotinib (Tablica 12). U svim su podskupinama opaženi dosljedni rezultati, uključujući podskupine s delecijom eksona 19 i točkastom mutacijom u eksonu 21 (L858R) te podskupine prema dobi, rasi (HR za bijelce: 0,618; HR za Azijce: 0,638) i pušačkom statusu (pušači i oni koji nikad nisu pušili). Podaci za ukupno preživljenje nisu bili zreli u trenutku provedbe završne analize PFS-a

(zrelost podataka: 17,6 %). Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja RELAY prikazani su u Tablici 12 i na Slici 6.

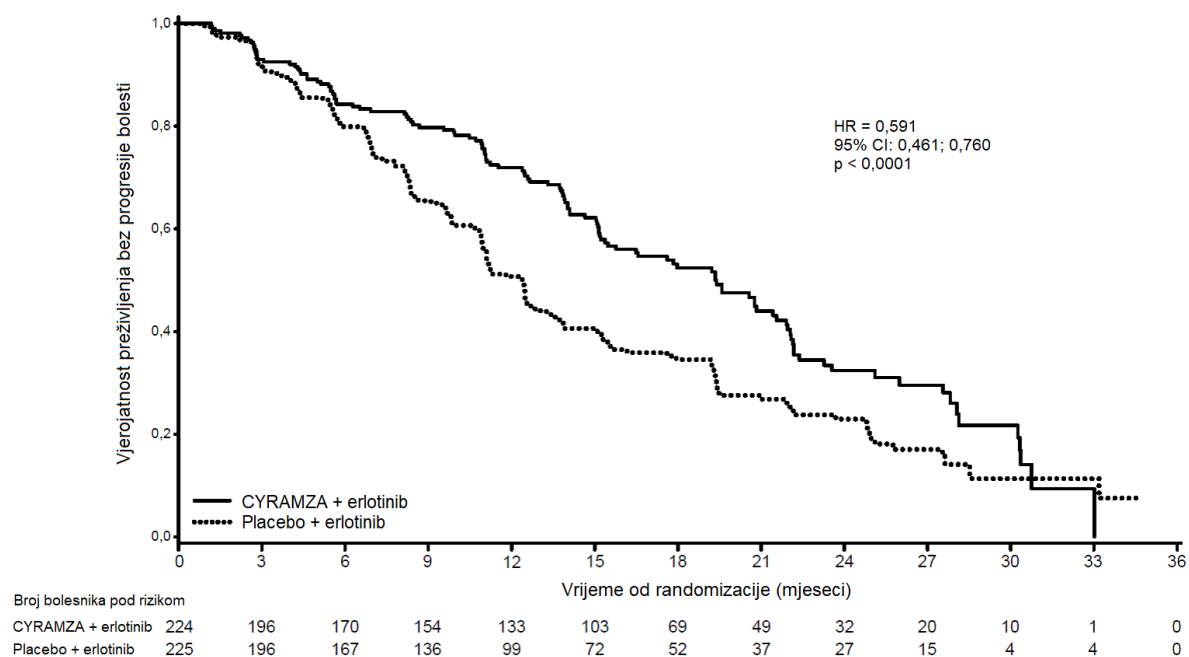
**Tablica 12: Sažetak podataka o djelotvornosti u ispitivanju RELAY – populacija predviđena za liječenje (ITT)**

|   | <b>Cyramza plus erlotinib<br/>N = 224</b> | <b>Placebo plus erlotinib<br/>N = 225</b> |
|---|---|---|
| <b>Preživljenje bez progresije bolesti</b>                              |   |   |
| Broj događaja (%)   | 122 (54,5)                                | 158 (70,2)                                |
| Medijan – mjeseci (95 % CI)   | 19,4 (15,38; 21,55)                       | 12,4 (10,97; 13,50)                       |
| Omjer hazarda (95 % CI)   | 0,591 (0,461; 0,760)                      |   |
| Stratificirana log-rang p-vrijednost                                    | < 0,0001                                  |   |
| <b>Ukupno preživljenje u interim analizi</b>                            |   |   |
| Broj smrtnih slučajeva (%)  | 37 (16,5)                                 | 42 (18,7)                                 |
| Medijan – mjeseci (95 % CI)   | ND  | ND  |
| Omjer hazarda (95 % CI)   | 0,832 (0,532; 1,303)                      |   |
| Stratificirana log-rang p-vrijednost                                    | 0,4209                                    |   |
| <b>Stopa objektivnog odgovora (potpun odgovor + djelomičan odgovor)</b> |   |   |
| Stopa – postotak (95 % CI)  | 76 (70,8; 81,9)                           | 75 (69,0; 80,3)                           |
| Potpun odgovor, n (%)   | 3 (1,3)                                   | 2 (0,9)                                   |
| Djelomičan odgovor, n (%)   | 168 (75,0)                                | 166 (73,8)                                |
| <b>Trajanje odgovora</b>  |   |   |
|   | <b>N = 171</b>                            | <b>N = 168</b>                            |
| Broj događaja (%)   | 101 (59,1)                                | 128 (76,2)                                |
| Medijan – mjeseci (95 % CI)   | 18.0 (13.86, 19.78)                       | 11.1 (9.69, 12.29)                        |
| Omjer hazarda (95 % CI)   | 0.619 (0.477, 0.805)                      |   |
| Nestratificirana log-rang p-vrijednost                                  | 0.0003                                    |   |

Kratice: CI = interval pouzdanosti, ND = nije dosegnuto. Za ocjenjivanje OS-a koristio se hijerarhijski postupak testiranja. OS se ocjenjivao samo ako je PFS bio značajan. Obje su mjere ishoda bile zaštićene od pogreške tipa I.



**Slika 6: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti uz lijek Cyramza plus erlotinib u odnosu na placebo plus erlotinib u ispitivanju RELAY**



### REVEL

REVEL, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje lijeka Cyramza plus docetaksela napram placeba plus docetaksela, provedeno je u 1253 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim planocelularnim ili neplanocelularnim NSCLC-om kojima je bolest progredirala tijekom ili nakon jedne terapije utemeljene na platini. Primarna mjera ishoda bio je OS. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 za primanje lijeka Cyramza plus docetaksela (n = 628) ili za primanje placeba plus docetaksela (n = 625). Randomizacija je bila stratificirana prema geografskoj regiji, spolu, prethodnoj terapiji održavanja te funkcionalnom ECOG statusu. Cyramza u dozi od 10 mg/kg ili placebo te docetaksel u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup> primjenjivali su se svaki intravenskom infuzijom 1. dana 21-dnevnog ciklusa. Na ispitivačkim mjestima u Istočnoj Aziji primjenjivala se smanjena doza docetaksela od 60 mg/m<sup>2</sup> svakih 21 dan. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s nedavnim ozbiljnim plućnim krvarenjem, krvarenjem u probavnom sustavu ili poslijeoperacijskim krvarenjem, bolesnici s dokazima krvarenja u SŽS-u, bolesnici u kojih je tumor zahvatio glavni dišni put ili veliku krvnu žilu, bolesnici s intratumorskom kavitacijom te bolesnici koji su u anamnezi imali značajno krvarenje ili nekontrolirane trombotske poremećaje. U ispitivanje nisu bili uključeni ni bolesnici koji su primali bilo kakvu antikoagulantnu terapiju i/ili dugotrajnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili drugim antitrombocitima, kao ni bolesnici s neliječenim, klinički nestabilnim metastazama u mozgu/SŽS-u. Bila je dopuštena primjena aspirina u dozama do 325 mg/dan (vidjeti dio 4.4). U ispitivanje je bio uključen ograničen broj bolesnika koji nisu bili bijele rase, a osobito bolesnika crne rase (2,6 %). Stoga je ograničeno iskustvo s primjenom kombinacije ramucirumaba i docetaksela u tih bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om, kao i u onih s oštećenjem bubrežne funkcije, kardiovaskularnom bolešću te pretilih bolesnika.

Skupine su u načelu bile ujednačene s obzirom na početne demografske značajke i značajke bolesti: medijan dobi iznosio je 62 godine; 67 % bolesnika bili su muškarci; 82 % bolesnika bili su bijelci, a 13 % Azijci; funkcionalni ECOG status iznosio je 0 u 32 % bolesnika te 1 u 67 % bolesnika; 73 % imalo je neplanocelularni histološki tip, a 26 % njih planocelularni histološki tip. Najčešće prethodne terapije uključivale su pemetreksed (38 %), gemcitabin (25 %), taksan (24 %) i bevacizumab (14 %); 22 % bolesnika prethodno je primalo terapiju održavanja. Medijan trajanja terapije docetakselom iznosio je 14,1 tjedan u skupini liječenoj ramucirumabom plus docetakselom (medijan primljenih infuzija: 4,0) te 12,0 tjedana u skupini koja je primala placebo plus docetaksel (medijan primljenih infuzija: 4,0).

OS se statistički značajno poboljšao u bolesnika liječenih lijekom Cyramza plus docetakselom u odnosu na one koji su primali placebo plus docetaksel (HR 0,857; 95 % CI: 0,751 do 0,979;  $p = 0,024$ ). Primijećeno je produljenje medijana preživljenja za 1,4 mjeseca u korist skupine liječene lijekom Cyramza plus docetakselom: 10,5 mjeseci u skupini koja je primala lijek Cyramza plus docetaksel te 9,1 mjesec u skupini koja je primala placebo plus docetaksel. PFS se statistički značajno poboljšao u bolesnika liječenih lijekom Cyramza plus docetakselom u odnosu na one koji su primali placebo i docetaksel (HR 0,762; 95 % CI: 0,677 do 0,859;  $p < 0,001$ ). Primijećeno je produljenje medijana PFS-a od 1,5 mjeseci u korist skupine liječene lijekom Cyramza plus docetakselom: 4,5 mjeseci u skupini koja je primala lijek Cyramza plus docetaksel te 3 mjeseca u skupini koja je primala placebo plus docetaksel. ORR se značajno poboljšao u bolesnika koji su primali lijek Cyramza plus docetaksel u odnosu na one koji su primali placebo plus docetaksel (22,9 % naspram 13,6 %;  $p < 0,001$ ). Primarna analiza kvalitete života u obje je skupine pokazala slično vrijeme do pogoršanja prema svim ljestvicama za ocjenu simptoma kod raka pluća (engl. *Lung Cancer Symptom Scale*, LCSS).

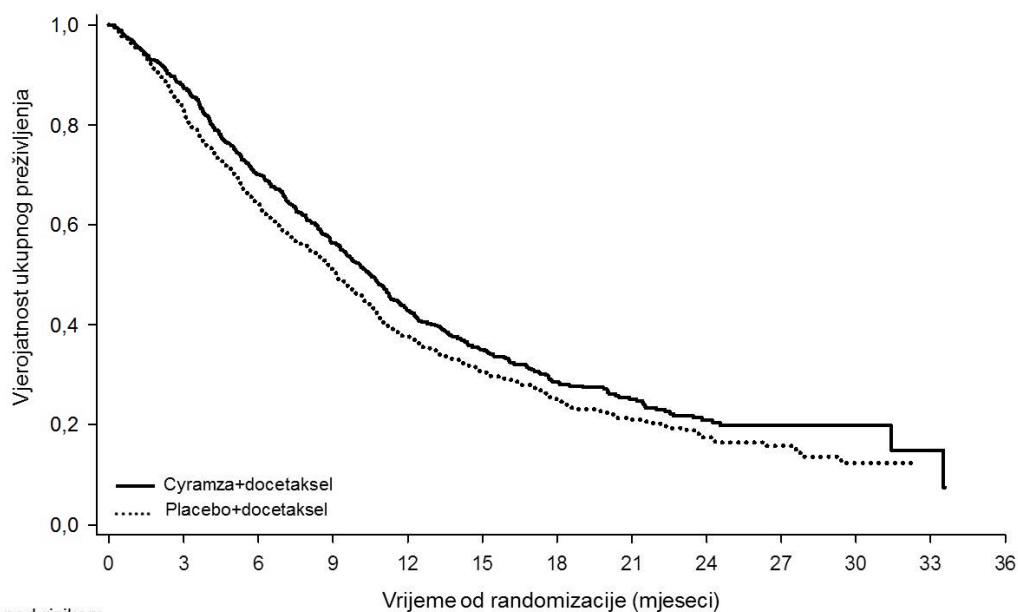
U važnim podskupinama za PFS i OS primijećeno je dosljedno poboljšanje (ramucirumab plus docetaksel naspram placebo plus docetaksela). Rezultati za OS prema podskupinama uključivali su sljedeće: neplanocelularni histološki tip (HR 0,83; 95 % CI: 0,71 do 0,97; medijan OS-a [mOS]: 11,1 naspram 9,7 mjeseci) i planocelularni histološki tip (HR 0,88; 95 % CI: 0,69 do 1,13; mOS: 9,5 naspram 8,2 mjeseca); bolesnike koji su prethodno primali terapiju održavanja (HR 0,69; 95 % CI: 0,51 do 0,93; mOS: 14,4 naspram 10,4 mjeseca); vrijeme od početka prethodne terapije < 9 mjeseci (HR 0,75; 95 % CI: 0,64 do 0,88; mOS: 9,3 naspram 7,0 mjeseci); bolesnike u dobi od < 65 godina (HR 0,74, 95 % CI: 0,62; 0,87; mOS: 11,3 naspram 8,9 mjeseci). Primijećen je trend pada djelotvornosti s porastom dobi u bolesnika koji su primali ramucirumab plus docetaksel za liječenje uznapredovalog NSCLC-a koji je progredirao nakon kemoterapije utemeljene na platini (vidjeti dio 5.1). Nisu primijećene razlike u djelotvornosti između liječenih skupina u podskupini bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina (HR za OS 1,10; 95 % CI: 0,89; 1,36; medijan OS-a [mOS]: 9,2 naspram 9,3 mjeseca, vidjeti dio 4.4), podskupini bolesnika prethodno liječenih taksanima (HR 0,81; 95 % CI: 0,62 do 1,07; mOS: 10,8 naspram 10,4 mjeseci) i podskupini bolesnika u kojih je prethodna terapija počela prije  $\geq 9$  mjeseci (HR 0,95; 95 % CI: 0,75 do 1,2; mOS: 13,7 naspram 13,3 mjeseca). Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 13.

**Tablica 13: Sažetak podataka o djelotvornosti – ITT populacija**

|   | <b>Cyramza plus docetaksel<br/>N = 628</b> | <b>Placebo plus docetaksel<br/>N = 625</b> |
|---|--|--|
| <b>Ukupno preživljenje, mjeseci</b>                 |  |  |
| Medijan (95 % CI)                                   | 10,5 (9,5; 11,2)                           | 9,1 (8,4; 10,0)                            |
| Omjer hazarda (95 % CI)                             | 0,857 (0,751; 0,979)                       |  |
| Stratificirana log-rank p-vrijednost                | 0,024                                      |  |
| <b>Preživljenje bez progresije bolesti, mjeseci</b> |  |  |
| Medijan (95 % CI)                                   | 4,5 (4,2; 5,4)                             | 3,0 (2,8; 3,9)                             |
| Omjer hazarda (95 % CI)                             | 0,762 (0,677; 0,859)                       |  |
| Stratificirana log-rank p-vrijednost                | < 0,001                                    |  |
| <b>Stopa objektivnog odgovora (CR + PR)</b>         |  |  |
| Stopa – postotak (95 % CI)                          | 22,9 (19,7; 26,4)                          | 13,6 (11,0; 16,5)                          |
| Stratificirana CMH p-vrijednost                     | < 0,001                                    |  |

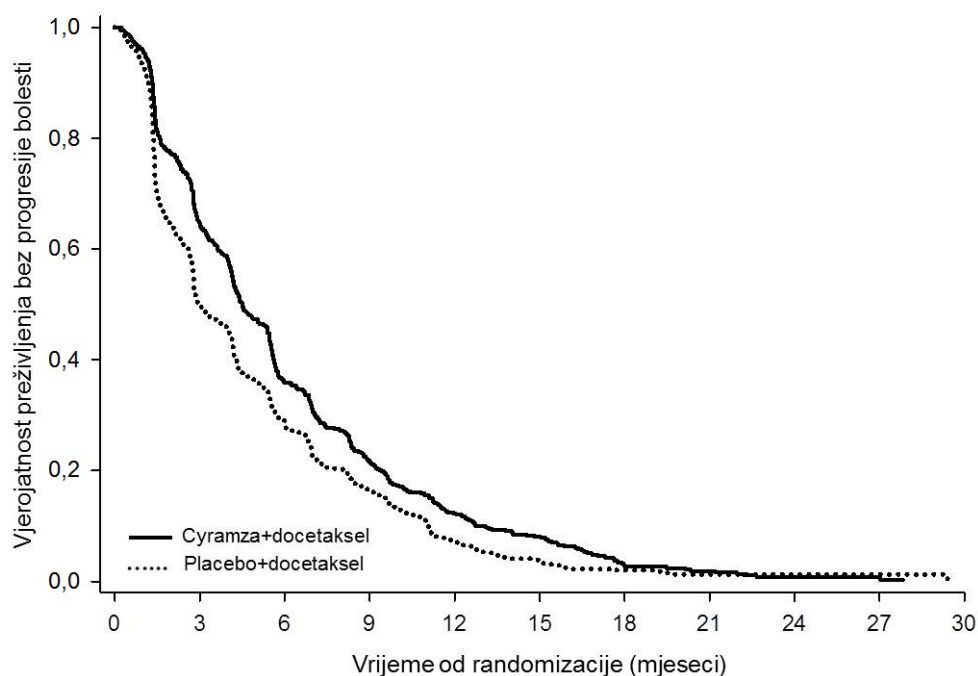
Kratice: CI = interval pouzdanosti, CR = potpun odgovor, PR = djelomičan odgovor, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

**Slika 7: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja uz primjenu lijeka Cyramza plus docetaksela naspram placeba plus docetaksela u ispitivanju REVEL**



| Broj bolesnika pod rizikom | Vrijeme od randomizacije (mjeseci) |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |
|----------------------------|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| Cyramza+docetaxel          | 628                                | 527 | 415 | 329 | 231 | 156 | 103 | 70 | 45 | 23 | 11 | 2 | 0 |
| Placebo+docetaxel          | 625                                | 501 | 386 | 306 | 197 | 129 | 86  | 56 | 36 | 23 | 9  | 0 | 0 |

**Slika 8: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti uz primjenu lijeka Cyramza plus docetaksela naspram placeba plus docetaksela u ispitivanju REVEL**



| Broj bolesnika pod rizikom | Vrijeme od randomizacije (mjeseci) |     |     |     |    |    |    |   |   |   |   |
|----------------------------|------------------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|---|
| Cyramza+docetaxel          | 628                                | 383 | 204 | 120 | 59 | 38 | 11 | 7 | 3 | 3 | 0 |
| Placebo+docetaxel          | 625                                | 301 | 172 | 95  | 37 | 17 | 9  | 4 | 3 | 2 | 0 |

## Hepatocelularni karcinom

### REACH-2

Ispitivanje REACH-2 bilo je globalno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje lijeka Cyramza u kombinaciji s najboljim potpornim liječenjem (NPL) u odnosu na placebo plus NPL, u kojem su randomizirana (2:1) 292 bolesnika s HCC-om kojima je pri uključivanju u ispitivanje AFP u serumu iznosio  $\geq 400$  ng/ml. Bolesnici uključeni u ispitivanje doživjeli su progresiju bolesti tijekom ili nakon prethodne terapije sorafenibom ili nisu podnosili sorafenib. Bolesnici pogodni za sudjelovanje u ispitivanju imali su Child Pugh stadij A (rezultat  $< 7$ ), klirens kreatinina  $\geq 60$  ml/min i funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Nadalje, bolesnici su imali karcinom stadija B prema klasifikacijskom sustavu BCLC (engl. *Barcelona Clinic Liver Cancer*) i više nisu bili kandidati za lokoregionalnu terapiju, ili su imali karcinom stadija C prema BCLC klasifikaciji. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s moždanim metastazama, leptomeningealnom bolešću, nekontroliranom kompresijom kralježnične moždine, prethodnom ili trenutnom jetrenom encefalopatijom ili klinički značajnim ascitesom, teškim krvarenjem iz varikoziteta unutar 3 mjeseca prije početka liječenja te varikozitetima želuca ili jednjaka kod kojih je postojao visok rizik od krvarenja. Primarna mjera ishoda bilo je ukupno preživljenje. Granična vrijednost za povišen AFP, koji je bio uvjet za uključivanje u ispitivanje REACH-2, određena je na temelju rezultata za preživljenje iz eksploracijske analize unaprijed specificiranih podskupina iz ispitivanja REACH, prethodno završenog, suportivnog kliničkog ispitivanja faze 3 koje je obuhvatilo 565 bolesnika s HCC-om koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom ili nakon prethodne terapije sorafenibom i koji su bili randomizirani (1:1) za primanje lijeka Cyramza plus NPL-a ili placeba plus NPL-a.

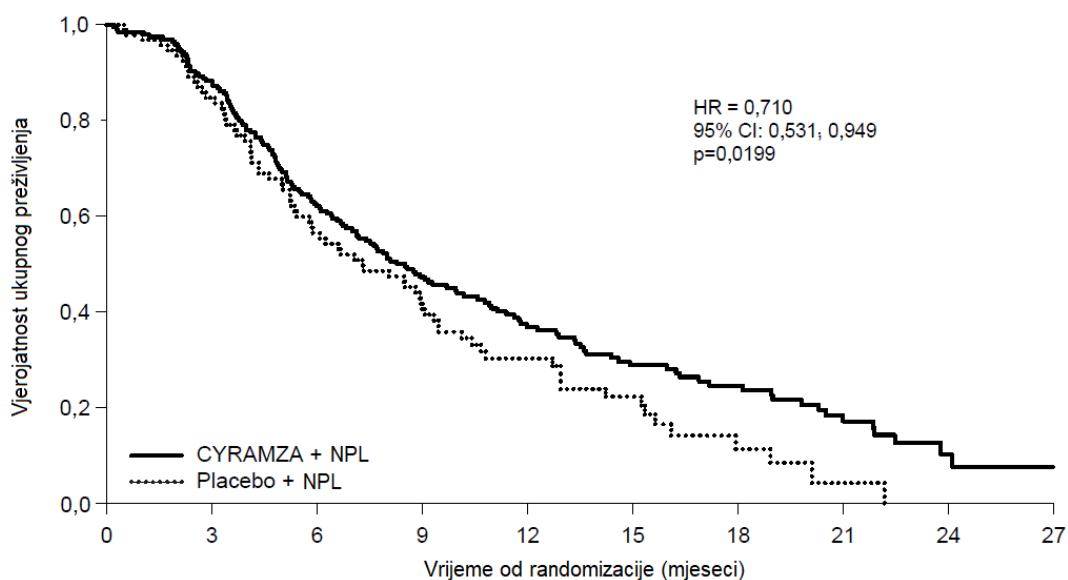
U ispitivanju REACH-2 početne značajke bolesti i demografske značajke bolesnika u načelu su bile dobro ujednačene između liječenih skupina, uz izuzetak AFP-a, koji je bio niži u skupini koja je primala placebo. U bolesnika liječenih lijekom Cyramza zabilježeno je statistički značajno poboljšanje OS-a u odnosu na one koji su primali placebo (Tablica 14). Glavni ishod za djelotvornost u ispitivanju REACH-2 poduprli su i podaci o statistički značajnom poboljšanju preživljenja bez progresije bolesti u bolesnika liječenih lijekom Cyramza u odnosu na one koji su primali placebo. Relativan učinak liječenja (ocijenjen na temelju HR-a) lijekom Cyramza u odnosu na placebo u načelu je bio dosljedan u svim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine prema dobi, rasi, etiologiji bolesti i razlogu prekida liječenja sorafenibom (progresivna bolest ili nepodnošenje). Zabilježena je značajna povezanost izloženosti i djelotvornosti vezano uz primjenu ramucirumaba u ispitivanju REACH-2 (vidjeti dio 5.2). Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja REACH-2 prikazani su u Tablici 14 i na Slici 9.

**Tablica 14: Sažetak rezultata za djelotvornost u ispitivanju REACH-2 – populacija predviđena za liječenje (ITT)**

|   | <b>Cyramza<br/>N = 197</b> | <b>Placebo<br/>N = 95</b> |
|---|----------------------------|---------------------------|
| <b>Ukupno preživljenje, mjeseci</b>                 |                            |                           |
| Medijan (95 % CI)                                   | 8,51 (7,00; 10,58)         | 7,29 (5,42; 9,07)         |
| Omjer hazarda (95 % CI)                             | 0,710 (0,531; 0,949)       |                           |
| Stratificirana log-rang p-vrijednost                | 0,0199                     |                           |
| <b>Preživljenje bez progresije bolesti, mjeseci</b> |                            |                           |
| Medijan (95 % CI)                                   | 2,83 (2,76; 4,11)          | 1,61 (1,45; 2,69)         |
| Omjer hazarda (95 % CI)                             | 0,452 (0,339; 0,603)       |                           |
| Stratificirana log-rang p-vrijednost                | $< 0,0001$                 |                           |
| <b>Stopa objektivnog odgovora (CR + PR)</b>         |                            |                           |
| ORR % (95 % CI)                                     | 4,6 (1,7; 7,5)             | 1,1 (0,0; 3,1)            |
| p-vrijednost  | 0,1697                     |                           |

Kratice: CI = interval pouzdanosti, CR = potpun odgovor, ORR = stopa objektivnog odgovora, PR = djelomičan odgovor

**Slika 9: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja uz lijek Cyramza u odnosu na placebo u ispitivanju REACH-2**



Broj bolesnika pod rizikom:

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

*Bolesnici s funkcionalnim ECOG (engl. Eastern Cooperative Oncology Group) statusom  $\geq 2$*

Bolesnici s ECOG statusom  $\geq 2$  nisu bili uključeni u pivotalna ispitivanja ni u jednoj indikaciji, stoga nisu poznate sigurnost i djelotvornost lijeka Cyramza u toj populaciji.

#### Imunogenost

Bolesnici u dvama ispitivanjima faze 3 – RAINBOW i REGARD – u više su navrata testirani na protutijela na lijek. Ispitivani su uzorci prikupljeni od 956 bolesnika: 527 bolesnika liječenih ramucirumabom i 429 bolesnika liječenih kontrolnim lijekom. Protutijela na lijek razvila su se u jedanaest (2,2 %) bolesnika liječenih ramucirumabom te u dva (0,5 %) bolesnika liječenih kontrolnim lijekom. Niti u jednog bolesnika s protutijelima na lijek nije se razvila reakcija na infuziju. Niti jedan bolesnik nije imao neutralizirajuća protutijela na ramucirumab. Nema dovoljno podataka da bi se ocijenili učinci protutijela na lijek na djelotvornost ili sigurnost ramucirumaba.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Cyramza u svim podskupinama pedijatrijske populacije za adenokarcinom želuca, adenokarcinom kolona i rektuma, karcinom pluća i rak jetre (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sigurnost i farmakokinetika ramucirumaba u monoterapiji ocjenjivale su se u ispitivanju I4T-MC-JVDA, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 1 provedenom u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika u dobi od 1 do 21 godine da bi se utvrdila preporučena doza za ispitivanje faze 2. Ispitivanje se sastojalo od 2 dijela. U dijelu A ramucirumab se primjenjivao u dozi od 8 mg/kg ili 12 mg/kg intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna u 23 bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim tumorima izvan SŽS-a. Maksimalna podnošljiva doza nije dosegnuta. Kao preporučena doza za ispitivanje faze 2 određena je doza od 12 mg/kg svaka 2 tjedna. U dijelu B ramucirumab se primjenjivao u preporučenoj dozi za ispitivanje faze 2 u 6 bolesnika s relapsirajućim ili refraktornim

tumorima u SZS-u da bi se ocijenila podnošljivost u toj populaciji. Ni u dijelu A ni u dijelu B nisu opaženi tumorski odgovori.

Djelotvornost i sigurnost ramucirumaba u kombinaciji s gemcitabinom i docetakselom u usporedbi sa samo gemcitabinom i docetakselom ocjenjivale su se u ispitivanju J1S-MC-JV02 (JV02), randomiziranom, multicentričnom, globalnom ispitivanju faze 2 provedenom u 23 pedijatrijska i mlada odrasla bolesnika u dobi od 36 mjeseci do 29 godina s relapsirajućim, recidivirajućim ili progresivnim sinovijskim sarkomom (SS). Randomizacija (2 : 1) je bila stratificirana prema stadiju bolesti u trenutku relapsa (metastatska bolest naspram lokalno uznapredovale bolesti). Ispitivanje JV02 obustavljeno je bez formalne ocjene primarne mjere ishoda (PFS) jer u interim analizi korisnosti nastavka ispitivanja (engl. *futility analysis*) nije doseglo unaprijed specificiranu 60 %-tnu pouzdanost u superiornost terapije (HR za PFS < 1 za SS). U eksperimentalnoj skupini uočen je jedan djelomičan odgovor, a potpunog odgovora nije bilo. U kontrolnoj skupini nije bilo potpunih ni djelomičnih odgovora.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon režima doziranja od 8 mg/kg svaka 2 tjedna, geometrijska srednja vrijednost  $C_{min}$  prije primjene četvrte i sedme doze ramucirumaba u monoterapiji u serumu bolesnika s uznapredovalim rakom želuca iznosila je 49,5  $\mu\text{g/ml}$  (raspon: 6,3 – 228  $\mu\text{g/ml}$ ) odnosno 74,4  $\mu\text{g/ml}$  (raspon: 13,8 – 234  $\mu\text{g/ml}$ ). Geometrijska srednja vrijednost  $C_{min}$  ramucirumaba u serumu bolesnika s HCC-om iznosila je 23,5  $\mu\text{g/ml}$  (raspon: 2,9 – 76,5  $\mu\text{g/ml}$ ) prije primjene druge doze, 44,1  $\mu\text{g/ml}$  (raspon: 4,2 – 137  $\mu\text{g/ml}$ ) prije primjene četvrte doze te 60,2  $\mu\text{g/ml}$  (raspon: 18,3–123  $\mu\text{g/ml}$ ) prije primjene sedme doze.

Nakon režima primjene ramucirumaba u dozi od 8 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s protokolom FOLFIRI, geometrijska srednja vrijednost  $C_{min}$  ramucirumaba u serumu bolesnika s metastatskim kolorektalnim rakom iznosila je 46,3  $\mu\text{g/ml}$  (raspon: 7,7 – 119  $\mu\text{g/ml}$ ) prije primjene treće doze te 65,1  $\mu\text{g/ml}$  (raspon: 14,5 – 205  $\mu\text{g/ml}$ ) prije primjene pete doze ramucirumaba.

Nakon režima primjene ramucirumaba u dozi od 10 mg/kg svaka 3 tjedna u kombinaciji s docetakselom, geometrijska srednja vrijednost  $C_{min}$  ramucirumaba u serumu bolesnika s NSCLC-om iznosila je 28,3  $\mu\text{g/ml}$  (raspon: 2,5–108  $\mu\text{g/ml}$ ) prije primjene treće doze te 38,4  $\mu\text{g/ml}$  (raspon: 3,1 – 128  $\mu\text{g/ml}$ ) prije primjene pete doze ramucirumaba.

Nakon režima primjene ramucirumaba u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s erlotinibom, geometrijska srednja vrijednost  $C_{min}$  ramucirumaba u serumu bolesnika s NSCLC-om iznosila je 68,5  $\mu\text{g/ml}$  (raspon: 20,3 – 142  $\mu\text{g/ml}$ ) prije primjene četvrte doze te 85,7  $\mu\text{g/ml}$  (raspon: 36,0 – 197  $\mu\text{g/ml}$ ) prije primjene sedme doze ramucirumaba.

### Apsorpcija

Cyramza se primjenjuje u obliku intravenske infuzije. Nisu provedena ispitivanja drugih putova primjene.

### Distribucija

Na temelju pristupa populacijske farmakokinetike, srednja vrijednost (% koeficijenta varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV]) volumena distribucije ramucirumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 5,4 l (15 %).

### Biotransformacija

Nisu provedena ispitivanja metabolizma ramucirumaba. Protutijela se prvenstveno uklanjaju katabolizmom.

### Eliminacija

Na temelju populacijske farmakokinetike, srednja vrijednost (CV %) klirensa ramucirumaba iznosila je 0,015 l/sat (30 %), a srednji poluvijek 14 dana (20 %).

### Ovisnost o vremenu i dozi

Nisu primijećena vidljiva odstupanja od proporcionalnosti dozi u farmakokinetici ramucirumaba u rasponu doza od 6 mg/kg do 20 mg/kg. Primijećena je stopa kumulacije od 1,5 uz primjenu ramucirumaba svaka 2 tjedna. Simulacije na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela pokazale su da bi se stanje dinamičke ravnoteže postiglo do šeste doze.

### Starije osobe

Na temelju populacijske farmakokinetike, nije postojala razlika u izloženosti ramucirumabu između bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina i onih u dobi od  $< 65$  godina.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena službena ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku ramucirumaba. Na temelju populacijske farmakokinetike, izloženost ramucirumabu bila je slična u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina [CrCl]  $\geq 60$  do  $< 90$  ml/min), umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCl  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min) ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCl 15 do 29 ml/min) kao i u onih s normalnom bubrežnom funkcijom (CrCl  $\geq 90$  ml/min).

### Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku ramucirumaba. Na temelju populacijske farmakokinetike, izloženost ramucirumabu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin  $> 1,0$ - $1,5$  puta iznad gornje granice normale (GGN) i bilo koja vrijednost AST-a ili ukupni bilirubin  $\leq 1,0$  GGN i AST  $>$  GGN) ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin  $> 1,5$ - $3,0$  GGN i bilo koja vrijednost AST-a) bila je slična onoj u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom (ukupni bilirubin i AST  $\leq$  GGN). Ramucirumab nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin  $> 3,0$  GGN i bilo koja vrijednost AST-a).

### Pedijatrijska populacija

Izloženost ramucirumabu u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika (djeca u dobi od  $> 12$  mjeseci i  $< 21$  godine) s refraktornim solidnim tumorima, uključujući tumore u SŽS-u, nakon primjene jedne ili više doza od 8 mg/kg ili 12 mg/kg bila je slična izloženosti postignutoj u odraslih bolesnika. Osim toga, izloženost ramucirumabu nakon primjene doze od 12 mg/kg bila je slična u cijelom dobnom rasponu od  $> 12$  mjeseci do  $< 21$  godine.

### Druge posebne populacije

Na temelju populacijske farmakokinetike utvrđeno je da sljedeće kovarijate ne utječu na raspoloživost ramucirumaba: dob, spol, rasa, razine albumina. Učinak tih i drugih ispitivanih faktora na raspoloživost ramucirumaba bio je  $< 20$  %. Tjelesna težina smatra se značajnom kovarijatom za farmakokinetiku ramucirumaba, što podupire doziranje na temelju tjelesne težine.

### Odnosi između izloženosti i odgovora

#### Djelotvornost

Analize odgovora u odnosu na izloženost pokazale su da je djelotvornost bila u korelaciji s izloženošću ramucirumabu u svim pivotalnim ispitivanjima. Djelotvornost, koja se mjerila poboljšanjima OS-a bila je povezana s porastom raspona izloženosti ramucirumabu postignutim nakon primjene ramucirumaba u dozi od 8 mg/kg svaka 2 tjedna te u dozi od 10 mg/kg svaka 3 tjedna. Poboljšanje PFS-a bilo je također povezano s porastom raspona izloženosti ramucirumabu kod bolesnika s uznapredovalim rakom želuca, rakom pluća nemalih stanica koji je uznapredovao nakon kemoterapije utemeljene na platini i metastatskim kolorektalnim rakom.

U REACH-2 ispitivanju kod HCC-a, zabilježena je značajna povezanost izloženosti i djelotvornosti vezano uz primjenu ramucirumaba, što je pokazalo da je samo kod bolesnika s izloženošću ramucirumabu višom od medijana vrijednosti došlo do poboljšanja OS-a, u odnosu na placebo. Povezanost izloženosti i djelotvornosti nije se promijenila nakon pokušaja prilagodbe drugim

prognostičkim faktorima. Učinak liječenja na PFS zabilježen je kod svih razina izloženosti nakon primjene ramucirumaba u dozi od 8 mg/kg svaka 2 tjedna. Takva veza nije opažena u ispitivanju RELAY kod NSCLC-a uz primjenu ramucirumaba u dozi od 10 mg/kg plus erlotiniba svaka 2 tjedna.

### Sigurnost

U ispitivanju RAINBOW se s povećanjem izloženosti ramucirumabu povećavala i incidencija hipertenzije, neutropenije i leukopenije  $\geq 3$ . stupnja.

U ispitivanju RAISE se s povećanjem izloženosti ramucirumabu povećavala i incidencija neutropenije  $\geq 3$ . stupnja.

U ispitivanju RELAY nije utvrđena povezanost između izloženosti i sigurnosti za odabrane mjere ishoda za sigurnost, uključujući hipertenziju  $\geq 3$ . stupnja, proljev, proteinuriju i akneiformni dermatitis.

U ispitivanju REVEL se s povećanjem izloženosti ramucirumabu povećavala i incidencija febrilne neutropenije i hipertenzije  $\geq 3$ . stupnja.

Na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja REACH-2 i REACH (bolesnici s vrijednošću alfa-fetoproteina  $\geq 400$  ng/ml), s povećanjem izloženosti ramucirumabu povećavala se i incidencija hipertenzije  $\geq 3$ . stupnja.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedena istraživanja na životinjama kojima bi se ispitao kancerogeni i genotoksični potencijal ramucirumaba.

Ciljni organi identificirani u istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima bili su bubreg (glomerulonefritis), kost (zadebljanje i abnormalno endohondralno okoštavanje epifizne ploče rasta) te reproduktivni organi ženki (smanjena težina jajnika i maternice). Primijećen je minimalan stupanj upale i/ili infiltracije mononuklearnih stanica u nekoliko organa.

Iako nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti ramucirumaba, životinjski modeli povezuju angiogenezu, VEGF i VEGF receptor 2 s ključnim aspektima reprodukcije ženki, embriofetalnim razvojem i postnatalnim razvojem. S obzirom na mehanizam djelovanja, ramucirumab će u životinja vjerojatno inhibirati angiogenezu te tako imati štetne učinke na plodnost (ovulaciju), razvoj posteljice, razvoj ploda i postnatalni razvoj.

Jednokratna doza ramucirumaba nije utjecala na cijeljenje rana u majmuna kada se koristio model dubokih incizijskih rana.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

histidin  
histidinklorid  
natrijev klorid  
glicin (E640)  
polisorbat 80 (E433)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Cyramza se ne smije primjenjivati ni miješati s otopinama glukoze.



Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon razrjeđivanja

Kada se pripreme prema uputama, infuzijske otopine lijeka Cyramza ne sadrže antimikrobne konzervanse.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka Cyramza u otopini natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili tijekom 4 sata na temperaturi od 25 °C. S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

10 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom od klorobutilne gume, aluminijskim zaštitnim zatvaračem i polipropilenskim zatvaračem.

50 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom od klorobutilne gume, aluminijskim zaštitnim zatvaračem i polipropilenskim zatvaračem.

Pakiranje s 1 bočicom od 10 ml.

Pakiranje s 2 bočice od 10 ml.

Pakiranje s 1 bočicom od 50 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nemojte tresti bočicu.

Pripremite otopinu za infuziju primjenom aseptičke tehnike kako biste osigurali sterilnost pripremljene otopine.

Jedna je bočica namijenjena samo za jednokratnu uporabu. Prije razrjeđivanja pregledajte sadržaj bočice kako biste provjerili sadrži li čestice i je li promijenio boju (koncentrat za otopinu za infuziju mora biti bistar do blago opalescentan te bezbojan do blijedo žut i ne smije sadržavati vidljive čestice). Ako primijetite čestice ili promjenu boje, bacite bočicu.

Izračunajte dozu i volumen ramucirumaba potreban za pripremu otopine za infuziju. Bočice sadrže 100 mg ili 500 mg u obliku otopine ramucirumaba od 10 mg/ml. Kao sredstvo za razrjeđivanje se smije koristiti samo 9 mg/ml (0,9 %) otopina natrijeva klorida za injekciju.

#### Ako se koristi napunjen spremnik za intravensku infuziju

Na temelju izračunatog volumena ramucirumaba, uklonite odgovarajući volumen 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijeva klorida za injekciju iz napunjena spremnika za intravensku infuziju od 250 ml. Aseptičkom tehnikom prebacite izračunati volumen ramucirumaba u spremnik za intravensku infuziju. Konačan ukupan volumen u spremniku mora biti 250 ml. Spremnik treba nježno okretati kako bi se omogućilo pravilno miješanje. Otopina za infuziju ne smije se zamrzavati niti tresti. Ne smijete je razrjeđivati s drugim otopinama niti infundirati istodobno s drugim elektrolitima ili lijekovima.

#### Ako se koristi prazan spremnik za intravensku infuziju

Aseptičkom tehnikom prebacite izračunati volumen ramucirumaba u prazan spremnik za intravensku infuziju. Dodajte dovoljnu količinu 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijeva klorida za injekciju od u spremnik kako biste dobili konačan ukupan volumen od 250 ml. Spremnik treba nježno okretati kako bi se omogućilo pravilno miješanje. Otopina za infuziju ne smije se zamrzavati niti tresti. Ne smijete je razrjeđivati s drugim otopinama niti infundirati istodobno s drugim elektrolitima ili lijekovima.

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdila moguća prisutnost čestica. Ako primijetite čestice, bacite otopinu za infuziju.

Bacite sav neupotrijebljeni ramucirumab preostao u bočici jer lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse.

Primijenite infuzijskom pumpom. Za infuziju se mora upotrijebiti zasebna infuzijska linija s filtrom od 0,22 mikrona koji slabo veže proteine, a linija se po završetku infuzije mora ispratiti otopinom 9 mg/ml (0,9 %) natrijeva klorida za injekciju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/957/001-003

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. prosinca 2014.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. rujna 2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

ImClone Systems LLC  
33 ImClone Drive,  
Branchburg  
New Jersey  
NJ 08876  
SJEDINJENE AMERIČKE DRŽAVE

Eli Lilly Kinsale Limited  
Dunderrow  
Kinsale  
County Cork  
Irska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Lilly France Fegersheim  
2 rue du Colonel Lilly  
67640 Fegersheim  
Francuska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničen recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA - bočica od 10 ml**

**1. NAZIV LIJEKA**

Cyramza 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
ramucirumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg ramucirumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid, natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, voda za injekcije. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju

100 mg/10 ml

1 bočica

2 bočice

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Nemojte tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/957/001 – 1 bočica od 10 ml

EU/1/14/957/002 - 2 bočice od 10 ml

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**NALJEPNICA BOČICE – bočica od 10 ml**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Cyramza 10 mg/ml sterilni koncentrat  
ramucirumab  
Za i.v. primjenu nakon razrjeđivanja.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

100 mg/10 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA – bočica od 50 ml**

**1. NAZIV LIJEKA**

Cyramza 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
ramucirumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg ramucirumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid, natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, voda za injekcije. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju

500 mg/50 ml  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.  
Samo za jednokratnu uporabu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Nemojte tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/957/003

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**NALJEPNICA BOČICE – bočica od 50 ml**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Cyramza 10 mg/ml sterilni koncentrat  
ramucirumab  
Za i.v. primjenu nakon razrjeđivanja.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

500 mg/50 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Cyramza 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju ramucirumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cyramza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Cyramza
3. Kako ćete primati lijek Cyramza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Cyramza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Cyramza i za što se koristi

Cyramza je lijek za liječenje raka, a sadrži djelatnu tvar ramucirumab, koja je monoklonsko protutijelo. To je specijalizirani protein koji može prepoznati i pričvrstiti se za jedan drugi protein koji se nalazi na krvnim žilama, a zove se „VEGF receptor 2“. Taj je receptor neophodan za stvaranje novih krvnih žila. Da bi rak rastao, moraju se stvarati nove krvne žile. Ovaj lijek se vezuje za „VEGF receptor 2“ i blokira ga te tako prekida dotok krvi u stanice raka.

Cyramza se daje u kombinaciji s paklitakselom, još jednim lijekom protiv raka, za liječenje uznapredovalog raka želuca (ili raka na spoju između jednjaka i želuca) u odraslih osoba kod kojih se bolest pogoršala nakon terapije lijekovima za liječenje raka.

Cyramza se primjenjuje za liječenje uznapredovalog raka želuca (ili raka na spoju između jednjaka i želuca) u odraslih osoba kod kojih se bolest pogoršala nakon terapije lijekovima za liječenje raka, a za koje nije prikladno liječenje lijekom Cyramza u kombinaciji s paklitakselom.

Cyramza se primjenjuje za liječenje uznapredovalih oblika raka kolona ili rektuma (dijelova debelog crijeva) u odraslih osoba. Primjenjuje se zajedno s drugim lijekovima koji se nazivaju „kemoterapijom FOLFIRI“, a uključuju „5-fluorouracil“, „folatnu kiselinu“ i „irinotekan“.

Cyramza se primjenjuje u kombinaciji s erlotinibom, još jednim lijekom protiv raka, kao prva terapija za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica kod kojih stanice raka imaju specifične promjene (mutacije) u genu za receptor epidermalnog faktora rasta.

Cyramza se primjenjuje u kombinaciji s docetakselom, još jednim lijekom protiv raka, za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća koji se pogoršao nakon terapije lijekovima za liječenje raka.

Cyramza se primjenjuje za liječenje raka jetre koji je uznapredovao ili se ne može kirurški odstraniti, u odraslih osoba koje su prethodno bile liječene drugim lijekom protiv raka (sorafenibom) i koje imaju povišene razine određenog proteina u krvi (alfa-fetoproteina).

## 2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Cyramza

### Ne smijete primiti lijek Cyramza

- ako ste alergični na ramucirumab ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako rendgenska snimka pokazuje da rak pluća u sebi ima šupljinu ili rupu ili da se nalazi blizu velikih krvnih žila

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri **prije** nego primite lijek Cyramza ako:

- imate bilo koju bolest koja povećava rizik od krvarenja. Obavijestite liječnika i ako uzimate bilo koji lijek koji bi mogao povećati rizik od krvarenja ili koji utječe na sposobnost zgrušavanja krvi. U takvim će slučajevima liječnik redovito raditi krvne pretrage kako bi nadzirao rizik od krvarenja.
- imate rak jetre i prethodno ste imali krvarenje iz proširenih vena u jednjaku ili ako imate visok krvni tlak u portalnoj veni, koja prenosi krv iz crijeva i slezene u jetru.
- imate rak pluća i nedavno ste imali krvarenje u plućima (iskašljavali svjetlocrvenu krv) ili ako redovito uzimate nesteroidne protuupalne lijekove ili lijekove koji utječu na sposobnost zgrušavanja krvi.
- imate povišen krvni tlak. Cyramza može povećati učestalost visokog krvnog tlaka. Ako već imate visok krvni tlak, liječnik će se pobrinuti da ga stavi pod kontrolu prije početka liječenja lijekom Cyramza. Liječnik će tijekom liječenja lijekom Cyramza nadzirati krvni tlak i po potrebi prilagoditi dozu lijekova za kontrolu krvnog tlaka. Liječenje lijekom Cyramza možda će se morati privremeno prekinuti dok se visok krvni tlak lijekovima ne stavi pod kontrolu ili će se morati trajno obustaviti ako se krvni tlak ne može kontrolirati na odgovarajući način.
- ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile.
- idete na ranije dogovorenu operaciju, ako ste nedavno imali operaciju ili ako Vam rana nakon kirurškog zahvata teško cijeli. Cyramza može povećati rizik od problema povezanih s cijeljenjem rana. Ne smijete primiti lijek Cyramza najmanje 4 tjedna prije planirane operacije, a liječnik će odlučiti kada ponovno započeti liječenje. Ako imate ranu koja tijekom liječenja teško cijeli, primjena lijeka Cyramza će se privremeno prekinuti dok rana potpuno ne zacijeli.
- imate tešku bolest jetre („cirozu“) i s njome povezane poremećaje, poput prekomjernog nakupljanja tekućine u truhu („ascites“). Liječnik će razgovarati s Vama o tome smatra li da mogući korisni učinci liječenja nadmašuju moguće rizike. Ako imate rak jetre, liječnik će Vas nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma smetenosti i/ili dezorijentiranosti koji su povezani s kroničnim jetrenim tegobama te će u slučaju razvoja tih znakova i simptoma prekinuti liječenje lijekom Cyramza.
- imate teške bubrežne tegobe. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni lijeka Cyramza u bolesnika s teško narušenom bubrežnom funkcijom.

**Odmah** razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom ako se nešto od sljedećega odnosi na Vas (ili ako niste sigurni) **tijekom liječenja** lijekom Cyramza ili **u bilo kojem trenutku nakon** njega:

- **začepljenje arterija zbog krvnog ugruška** („arterijski tromboembolijski događaji“): Cyramza može uzrokovati nastanak krvnih ugrušaka u arterijama. Krvni ugrušci u arterijama mogu dovesti do ozbiljnih stanja, uključujući srčani udar ili moždani udar. Simptomi srčanog udara mogu uključivati bol ili osjećaj težine u prsima. Simptomi moždanog udara mogu uključivati iznenadnu utrnulost ili slabost ruke, noge i lica, smetenost, otežan govor ili otežano



razumijevanje drugih osoba, iznenadne poteškoće s hodanjem ili gubitak ravnoteže ili koordinacije ili iznenadnu omaglicu. Primjena lijeka Cyramza trajno će se obustaviti ako nastane krvni ugrušak u arterijama.

- **pukotina u stijenci crijeva** („perforacija u probavnom sustavu“): Cyramza može povećati rizik od nastanka pukotine u stijenci crijeva. Simptomi uključuju jaku bol u trbuhu, povraćanje, vrućicu ili zimicu. Primjena lijeka Cyramza trajno će se obustaviti ako nastane pukotina u stijenci crijeva.
- **teško krvarenje**: Cyramza može povećati rizik od teškog krvarenja. Simptomi mogu uključivati: izrazit umor, slabost, omaglicu ili promjene u boji stolice. Primjena lijeka Cyramza trajno će se obustaviti ako kod Vas nastupi teško krvarenje.
- **reakcija na infuziju**: Tijekom liječenja mogu nastupiti reakcije na infuziju jer se Cyramza daje infuzijom (ukapavanjem) u venu (pogledajte dio 3.). Liječnik ili medicinska sestra će Vas nadzirati tijekom infuzije kako bi uočili moguće nuspojave. Simptomi mogu uključivati: pojačanu napetost mišića, bol u leđima, bol i/ili stezanje u prsima, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, otežano disanje, piskanje pri disanju te trnce ili utrnulost u šakama ili stopalima. U teškim slučajevima simptomi mogu uključivati otežano disanje zbog suženja dišnih putova, ubrzane otkucaje srca i nesvjesticu. Primjena lijeka Cyramza trajno će se obustaviti ako nastupi teška reakcija na infuziju.
- **rijedak, ali ozbiljan moždani poremećaj** koji se zove „sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije“ ili „PRES“: Cyramza može povećati rizik od razvoja tog moždanog poremećaja. Simptomi mogu uključivati napadaje, glavobolju, mučninu, povraćanje, sljepoću ili smanjenu razinu svijesti, uz visok krvni tlak ili bez njega. Liječenje lijekom Cyramza obustavit će se ako se razvije taj moždani poremećaj.
- **zatajivanje srca**: Kad se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom ili erlotinibom, Cyramza može povećati rizik od zatajivanja srca. Simptomi mogu uključivati slabost i umor, oticanje i nakupljanje tekućine u plućima, što može uzrokovati nedostatak zraka. Vaši će se simptomi procijeniti i možda će se razmotriti prekid liječenja lijekom Cyramza.
- **neuobičajene cjevaste spojnice ili prolazi unutar tijela** („fistula“): Cyramza može povećati rizik od nastanka neuobičajenih cjevastih spojnica ili prolaza unutar tijela između unutarnjih organa i kože ili drugih tkiva. Primjena lijeka Cyramza trajno će se obustaviti ako nastane fistula.
- **odstupanja u nalazima mokraćnih pretraga** („proteinurija“): Cyramza može povećati rizik od razvoja ili pogoršanja prekomjernih razina proteina u mokraći. Liječenje lijekom Cyramza možda će trebati privremeno prekinuti dok se razine proteina u mokraći ne smanje, nakon čega će se liječenje nastaviti manjom dozom, ili trajno obustaviti ako se razina proteina ne smanji dovoljno.
- **upala usne šupljine** („stomatitis“): Kada se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, Cyramza može povećati rizik od razvoja upale usne šupljine. Simptomi mogu uključivati osjećaj žarenja u ustima, vrijedove, mjehuriće ili oticanje. Liječnik će Vam možda propisati terapiju koja će pomoći ublažiti simptome.
- **vrućica ili infekcija**: Tjelesna temperatura Vam tijekom liječenja može porasti na 38°C ili više (zato što možete imati manji broj bijelih krvnih stanica nego obično, što je vrlo često). Simptomi mogu uključivati znojenje ili druge znakove infekcije, poput glavobolje, bolova u rukama i nogama ili smanjenog teka. Infekcija (sepsa) može biti teška i može dovesti do smrti.
- **starije osobe s rakom pluća**: Vaš će liječnik pažljivo odrediti koje je liječenje najprikladnije za Vas.

### **Djeca i adolescenti**

Cyramza se ne smije primjenjivati u bolesnika mlađih od 18 godina jer nema podataka o tome kako lijek djeluje u toj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Cyramza**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Prije početka liječenja morate reći liječniku ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Morate izbjegavati trudnoću tijekom liječenja ovim lijekom i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Cyramza. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljoj kontracepciji za Vas.

Budući da Cyramza sprječava nastanak novih krvnih žila, može smanjiti vjerojatnost da ćete zatrudnjeti ili održati trudnoću. Također može naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Ne smijete primjenjivati ovaj lijek tijekom trudnoće. Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Cyramza, liječnik će razgovarati s Vama o tome nadmašuju li korisni učinci liječenja za Vas sve moguće rizike za Vas ili Vaše nerođeno dijete.

Nije poznato izlučuje li se lijek u majčino mlijeko i može li utjecati na dojenče. Stoga ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom Cyramza niti još najmanje 3 mjeseca nakon što primite posljednju dozu.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Lijek Cyramza ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako primijetite bilo koji simptom koji utječe na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima sve dok se taj učinak ne povuče.

### **Cyramza sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici od 10 ml, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek sadrži približno 85 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po bočici od 50 ml. To odgovara približno 4 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

## **3. Kako ćete primiti lijek Cyramza**

Ovaj lijek za liječenje raka dat će Vam liječnik ili medicinska sestra.

### **Doziranje i učestalost primjene**

Točnu količinu lijeka Cyramza potrebnu za liječenje bolesti izračunat će liječnik ili bolnički ljekarnik na temelju Vaše tjelesne težine.

Preporučena doza lijeka Cyramza za liječenje raka želuca, uznapredovalog raka kolona ili rektuma i za liječenje raka jetre iznosi 8 mg po kilogramu tjelesne težine jedanput svaka 2 tjedna.

Preporučena doza lijeka Cyramza za liječenje raka pluća iznosi 10 mg po kilogramu tjelesne težine jedanput svaka 2 tjedna kada se primjenjuje u kombinaciji s erlotinibom odnosno jedanput svaka 3 tjedna kada se primjenjuje u kombinaciji s docetakselom.

Broj infuzija koje ćete primiti ovisi o Vašem odgovoru na liječenje. O tome ćete razgovarati sa svojim liječnikom.

### **Premedikacija**

Prije nego što primite lijek Cyramza, možda ćete primiti još jedan lijek koji će smanjiti rizik od pojave reakcije na infuziju. Ako se tijekom liječenja lijekom Cyramza razvije reakcija na infuziju, premedikaciju ćete primiti i kod svake sljedeće infuzije.

### **Prilagodba doze**

Tijekom svake infuzije, liječnik ili medicinska sestra će Vas nadzirati kako bi uočili moguće nuspojave.

Ako se tijekom liječenja razvije reakcija na infuziju, vrijeme primjene infuzije će se produžiti i za ostatak te infuzije kao i za sve sljedeće infuzije.

Tijekom liječenja redovito će se provjeravati količina proteina u Vašoj mokraći. Ovisno o izmjerenoj razini proteina, liječenje lijekom Cyramza možda će se privremeno prekinuti. Nakon što se vrijednost proteina u mokraći spusti na određenu razinu, liječenje se može ponovno započeti nižom dozom.

### **Put i način primjene**

Cyramza je koncentrat za otopinu za infuziju (naziva se i 'sterilnim koncentratom'). Bolnički ljekarnik, medicinska sestra ili liječnik će prije primjene razrijediti sadržaj bočice otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %). Ovaj se lijek daje infuzijom (ukapavanjem) tijekom razdoblja od približno 60 minuta.

### **Liječenje lijekom Cyramza privremeno će se prekinuti ako:**

- razvijete visok krvni tlak, sve dok se on ne stavi pod kontrolu lijekovima za liječenje visokog krvnog tlaka
- se pojave problemi s cijeljenjem rana, sve dok rana potpuno ne zacijeli
- idete na planiranu operaciju – primjena će se prekinuti četiri tjedna prije zahvata

### **Liječenje lijekom Cyramza trajno će se obustaviti ako:**

- nastane krvni ugrušak u arterijama
- nastane pukotina u stijenci crijeva
- nastupi teško krvarenje
- nastupi teška reakcija na infuziju
- razvijete visok krvni tlak koji se ne može kontrolirati lijekovima
- izmokravate preveliku količinu proteina ili ako se razvije teška bubrežna bolest (nefrotski sindrom)
- nastanu neuobičajene cjevaste spojnice ili prolazi unutar tijela između unutarnjih organa i kože ili drugih tkiva (fistula)
- nastupe smetenost i/ili dezorijentiranost koje su povezane s kroničnim jetrenim tegobama
- dođe do slabljenja bubrežne funkcije (u slučaju zatajenja jetre)

### **Kada primete lijek Cyramza u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom**

Paklitaksel i docetaksel također se daju ukapavanjem u venu (intravenskom infuzijom) tijekom razdoblja od približno 60 minuta. Ako primete lijek Cyramza u kombinaciji s paklitakselom ili docetakselom istoga dana, prvo ćete primiti lijek Cyramza.

Potrebna količina paklitaksela ili docetaksela ovisi o površini Vašeg tijela. Vaš liječnik ili bolnički ljekarnik izračunat će Vašu tjelesnu površinu mjerenjem Vaše visine i težine te će na temelju toga odrediti točnu dozu za Vas.

Preporučena doza paklitaksela je 80 mg na svaki četvorni metar (m<sup>2</sup>) tjelesne površine jedanput na tjedan tijekom 3 tjedna, nakon čega slijedi 1 tjedan bez liječenja.

Preporučena doza docetaksela je 75 mg na svaki četvorni metar (m<sup>2</sup>) tjelesne površine jedanput svaka 3 tjedna. Ako ste bolesnik istočnoazijskog podrijetla, možda ćete primiti smanjenu početnu dozu docetaksela od 60 mg po svakom m<sup>2</sup> tjelesne površine jedanput svaka 3 tjedna.

Prije nego što primite bilo koju infuziju paklitaksela, napraviti će se krvne pretrage kako bi se utvrdilo je li broj krvnih stanica dovoljno visok i radi li jetra dobro.

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku za paklitaksel ili docetaksel.

### **Kada primате lijek Cyramza u kombinaciji s kemoterapijom FOLFIRI**

Kemoterapija FOLFIRI primjenjuje se intravenskom infuzijom nakon završetka infuzije lijeka Cyramza. Pročitajte upute o lijeku za ostale lijekove koji su dio Vaše terapije, kako biste provjerili jesu li oni pogodni za Vas. Ako niste sigurni, upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru postoji li bilo koji razlog zašto ne biste smjeli primati te lijekove.

### **Kada primате lijek Cyramza u kombinaciji s erlotinibom**

Pročitajte uputu o lijeku za erlotinib da biste doznali više o njemu i provjerili je li on pogodan za Vas. Ako niste sigurni, upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru postoji li bilo koji razlog zašto ne biste smjeli primati erlotinib.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah** obavijestite svog liječnika ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava koje su primijećene tijekom liječenja lijekom Cyramza (pogledajte i dio „**Što morate znati prije nego počnete primati lijek Cyramza**“):

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- **pukotina u stijenci crijeva:** radi se o pukotini koja nastaje u želucu, tankom crijevu ili debelom crijevu. Simptomi uključuju jaku bol u trbuhu, povraćanje, vrućicu ili zimicu.
- **teško krvarenje u crijevima:** simptomi mogu uključivati izrazit umor, slabost, omaglicu ili promjene u boji stolice.
- **krvni ugrušci u arterijama:** krvni ugrušci u arterijama mogu uzrokovati srčani udar ili moždani udar. Simptomi srčanog udara mogu uključivati bol ili osjećaj težine u prsima. Simptomi moždanog udara mogu uključivati iznenadnu utrnulost ili slabost ruke, noge i lica, smetenost, otežan govor ili otežano razumijevanje drugih osoba, iznenadne poteškoće s hodanjem ili gubitak ravnoteže ili koordinacije ili iznenadnu omaglicu.

**Rijetke nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- **moždani poremećaj** koji se zove sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije: simptomi mogu uključivati napadaje, glavobolju, mučninu, povraćanje, sljepoću ili smanjenu razinu svijesti, uz visok krvni tlak ili bez njega

**Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ostalih nuspojava:**

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- umor ili slabost
- nizak broj bijelih krvnih stanica (može povećati rizik od infekcije)
- infekcije
- proljev
- opadanje kose
- krvarenje iz nosa
- upala sluznice usne šupljine
- visok krvni tlak
- smanjen broj crvenih krvnih stanica, zbog čega koža može biti blijeda
- oticanje šaka, stopala i nogu zbog zadržavanja tekućine
- nizak broj krvnih pločica (krvnih stanica koje pridonose zgrušavanju krvi)
- bol u trbuhu
- proteini u mokraći (odstupanja u nalazima pretrage mokraće)
- glavobolja
- upala sluznica, poput onih u probavnom i dišnom sustavu

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- vrućica praćena niskim brojem bijelih krvnih stanica
- niske razine albumina (jedne vrste proteina) u krvi
- reakcije na infuziju
- osip
- crvenilo, oticanje, utrnulost/trnci ili bol i/ili ljuštenje kože na šakama i/ili stopalima (što se naziva sindromom šaka-stopalo)
- promuklost
- krvarenje u plućima
- niske razine natrija u krvi (hiponatrijemija), koje mogu uzrokovati umor i smetenost ili trzanje mišića
- krvarenje desni
- smetenost i/ili dezorijentiranost u bolesnika s kroničnim jetrenim tegobama
- blokada crijeva; simptomi mogu uključivati zatvor i bol u trbuhu
- smanjena aktivnost štitnjače koja može uzrokovati umor ili povećanje tjelesne težine (hipotireoza)
- abnormalan rast krvnih žila
- ozbiljna infekcija (sepsa)
- niske razine kalija u krvi (hipokalijemija), koje mogu uzrokovati mišićnu slabost, trzanje mišića ili neuobičajene otkucaje srca

**Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- srčana bolest kod koje srčani mišić ne pumpa krv onako kako bi trebao, što uzrokuje nedostatak zraka i oticanje nogu i stopala

**Rijetke nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- poremećaj zgrušavanja krvi u malim krvnim žilama

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije).

Cyramza može uzrokovati promjene u nalazima laboratorijskih pretraga. Među gore navedenim nuspojavama, te promjene uključuju: nizak broj bijelih krvnih stanica; nizak broj krvnih pločica; niske razine albumina, kalija ili natrija u krvi; prisutnost proteina u mokraći.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Cyramza**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“ ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Otopina za infuziju ne smije se zamrzavati ni tresti. Nemojte primijeniti otopinu ako primijetite da sadrži čestice ili da je promijenila boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Cyramza sadrži

- Djelatna tvar je ramucirumab. Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg ramucirumaba.
- Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg ramucirumaba.
- Jedna bočica od 50 ml sadrži 500 mg ramucirumaba.
- Drugi sastojci su histidin, histidinklorid, natrijev klorid, glicin (E640), polisorbitat 80 (E433) i voda za injekcije (pogledajte odlomak „Cyramza sadrži natrij“ u dijelu 2.).

### Kako Cyramza izgleda i sadržaj pakiranja

Koncentrat za otopinu za infuziju (ili sterilni koncentrat) je bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta otopina u staklenoj bočici s gumenim čepom.

Cyramza je dostupna u pakiranjima od:

- 1 bočice od 10 ml
- 2 bočice od 10 ml
- 1 bočice od 50 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

Lilly France Fegersheim  
2 rue du Colonel Lilly  
67640 Fegersheim  
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### 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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

## Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Nemojte tresti bočicu.

Pripremite otopinu za infuziju primjenom aseptičke tehnike kako biste osigurali sterilnost pripremljene otopine.

Jedna je bočica namijenjena samo za jednokratnu uporabu. Prije razrjeđivanja pregledajte sadržaj bočice kako biste provjerili sadrži li čestice i je li promijenio boju (koncentrat za otopinu za infuziju mora biti bistar do blago opalescentan te bezbojan do blijedo žut i ne smije sadržavati vidljive čestice). Ako primijetite čestice ili promjenu boje, bacite bočicu.

Izračunajte dozu i volumen ramucirumaba potreban za pripremu otopine za infuziju. Bočice sadrže ili 100 mg ili 500 mg u obliku otopine ramucirumaba od 10 mg/ml. Kao sredstvo za razrjeđivanje se smije koristiti samo 9 mg/ml (0,9 %) otopina natrijeva klorida za injekciju.

### Ako se koristi napunjen spremnik za intravensku infuziju

Na temelju izračunatog volumena ramucirumaba, uklonite odgovarajući volumen 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijeva klorida za injekciju iz napunjena spremnika za intravensku infuziju od 250 ml. Aseptičkom tehnikom prebacite izračunati volumen ramucirumaba u spremnik za intravensku infuziju. Konačan ukupan volumen u spremniku mora biti 250 ml. Spremnik treba nježno okretati kako bi se omogućilo pravilno miješanje. Otopina za infuziju NE SMIJE SE ZAMRZAVATI NITI TRESTI. NE SMIJETE je razrjeđivati s drugim otopinama niti infundirati istodobno s drugim elektrolitima ili lijekovima.

### Ako se koristi prazan spremnik za intravensku infuziju

Aseptičkom tehnikom prebacite izračunati volumen ramucirumaba u prazan spremnik za intravensku infuziju. Dodajte dovoljnu količinu 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijeva klorida za injekciju u spremnik kako biste dobili konačan ukupan volumen od 250 ml. Spremnik treba nježno okretati kako bi se omogućilo pravilno miješanje. Otopina za infuziju NE SMIJE SE ZAMRZAVATI NITI TRESTI. NE SMIJETE je razrjeđivati s drugim otopinama niti infundirati istodobno s drugim elektrolitima ili lijekovima.

Lijek se mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja i pripreme. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdila moguća prisutnost čestica. Ako primijetite čestice, bacite otopinu za infuziju.

Bacite sav neupotrijebljen ramucirumab preostao u bočici jer lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse.

Primijenite infuzijskom pumpom. Za infuziju se mora upotrijebiti zasebna infuzijska linija s filtrom od 0,22 mikrona koji slabo veže proteine, a linija se po završetku infuzije mora ispratiti 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.