

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cyramza 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg ramucirumabot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.

100 mg ramucirumabot tartalmaz a 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

500 mg ramucirumabot tartalmaz az 50 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

A ramucirumab egy humán IgG1 monoklonális antitest, aminek előállítása rekombináns DNS-technológiával, egérsajtsejtekkel (NS0) történik.

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 17 mg nátriumot tartalmaz a 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

Megközelítőleg 85 mg nátriumot tartalmaz az 50 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A koncentrátum egy tiszta–kissé opaleszkáló és színtelen–halványsárga oldat, aminek a pH-ja 6,0.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Gyomorcarcinoma

A Cyramza paklitaxellel kombinálva olyan, előrehaladott gyomorcarcinomában vagy a gastrooesophagealis junctio (GEJ) adenocarcinomájában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a betegség a korábban alkalmazott, platinát és fluoropirimidint tartalmazó kemoterápiát követően progresszív (lásd 5.1 pont).

A Cyramza monoterápiaként olyan, előrehaladott gyomorcarcinomában vagy a gastrooesophagealis junctio (GEJ) adenocarcinomájában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a betegség korábban alkalmazott, platinát vagy fluoropirimidint tartalmazó kemoterápiát követően progresszív, és akik nem alkalmasak a paklitaxellel kombinált kezelésre (lásd 5.1 pont).

Colorectalis carcinoma

A Cyramza FOLFIRI-vel (irinotekán, folinsav és 5-fluorouracil) kombinálva olyan, metasztatizáló colorectalis carcinomában (mCRC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a betegség a korábban alkalmazott, bevacizumabot, oxaliplatint és fluoropirimidint tartalmazó kemoterápia alatt vagy azt követően progresszív.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

A Cynamza erlotinibbel kombinálva olyan, metasztatizáló, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott, akiknél az epidermális növekedésifaktor-receptor (EGFR) aktiváló mutációja igazolható (lásd 5.1 pont).

A Cynamza docetaxellel kombinálva olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a betegség platinaalapú kemoterápiát követően progrediál.

Hepatocellularis carcinoma

A Cynamza monoterápia olyan, előrehaladott vagy nem reszekábilis hepatocellularis carcinomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknek a szérum alfafötóprotein- (AFP) szintje ≥ 400 ng/ml, és akik előzőleg szorafenib-kezelésben részesültek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ramucirumab-kezelést onkológiában jártas orvos kezdhet meg, és felügyelete mellett történhet.

Adagolás

Gyomorcarcinoma és a gastrooesophagealis junctio (GEJ) adenocarcinomája

Paklitaxellel kombinációban alkalmazott Cynamza

A ramucirumab ajánlott dózisa egy 28 napos ciklus 1. és 15. napján 8 mg/ttkg, a paklitaxel-infúzió beadása előtt. A paklitaxel ajánlott dózisa egy 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján 80 mg/m² intravénás infúzióként, kb. 60 perc alatt beadva. Az egyes paklitaxel-infúziók előtt a betegeknél teljes vérkép- és vércémia-vizsgálatot kell végezni a májműködés ellenőrzése céljából. Az egyes paklitaxel-infúziók előtt az 1. táblázatban található kritériumoknak kell teljesülniük.

1. táblázat Az egyes paklitaxel-infúziók előtt teljesítendő kritériumok

	Kritériumok
Neutrophil granulocytá	1. nap: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 8. és 15. nap: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Thrombocytá	1. nap: $\geq 100 \times 10^9/l$ 8. és 15. nap: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubin	a normálérték felső határának (ULN) $\leq 1,5$ -szerese
Glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT/ASAT) / Glutamát-piruvát-transzamináz (GPT/ALAT)	Nincs májártét: GPT, GOT $\leq 3 \times$ ULN Májártét esetén: GPT, GOT $\leq 5 \times$ ULN

Monoterápiaként alkalmazott Cynamza

A monoterápiaként alkalmazott ramucirumab ajánlott dózisa 2 hetente 8 mg/ttkg.

Colorectalis carcinoma

A ramucirumab ajánlott dózisa 2 hetente 8 mg/ttkg intravénás infúzió formájában, a FOLFIRI beadását megelőzően. A kemoterápia megkezdése előtt a betegnél teljes vérkép vizsgálatot kell végezni. A FOLFIRI-vel való kezelés előtt a 2. táblázatban található kritériumoknak kell teljesülniük.

2. táblázat A FOLFIRI alkalmazása előtt teljesítendő kritériumok

	Kritériumok
Neutrophil granulocytá	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Thrombocytá	$\geq 100 \times 10^9/l$
Kemoterápiával összefüggő gastrointestinalis toxicitás	1. vagy annál kisebb fokú (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE]/ a National Cancer Institute nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai/ beosztása alapján)

Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC)

Erlotinibbel kombinációban alkalmazott Cyramza nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére az EGFR aktiváló mutációja esetén

Az erlotinibbel kombinációban adott ramucirumab ajánlott dózisa 2 hetente 10 mg/ttkg.

Validált vizsgálati módszerrel meg kell határozni az EGFR mutációs státuszt a ramucirumab- és erlotinib-kezelés megkezdése előtt. Olvassa el az erlotinib alkalmazási előírását az erlotinib adagolásával és alkalmazási módjával kapcsolatban.

A docetaxellel kombinációban alkalmazott Cyramza nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére platinaalapú kemoterápiát követően

A ramucirumab ajánlott dózisa egy 21 napos ciklus 1. napján 10 mg/ttkg, a docetaxel infúzió beadása előtt. A docetaxel ajánlott dózisa egy 21 napos ciklus 1. napján 75 mg/m² intravénás infúzióként, kb. 60 perc alatt beadva. Kelet-ázsiai betegek esetében megfontolandó egy csökkentett, 60 mg/m²-es kezdő docetaxel dózis alkalmazása a 21 napos ciklus első 1. napján. A részletes adagolási információkat lásd a docetaxel alkalmazási előírásában.

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A monoterápiában alkalmazott ramucirumab ajánlott dózisa 2 hetente 8 mg/ttkg.

Az alfa-fötóprotein (AFP) vizsgálata hepatocellularis carcinoma (HCC) esetében

A hepatocellularis carcinomában (HCC) szenvedő betegeket a ≥ 400 ng/ml szérum-AFP-szint alapján kell kiválasztani a ramucirumab-kezelést megelőzően elvégzett, validált AFP-teszttel (lásd 5.1 pont).

A kezelés időtartama

A kezelés folytatása a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásig javasolt.

Premedikáció

A ramucirumab infúzió adása előtt premedikációként H1-receptorantagonista antihisztamin (pl. difenhidramin) adása javasolt. Ha a beteg 1. vagy 2. fokú, az infúzió beadásával kapcsolatos reakciót észlel, minden további infúzió alkalmazása előtt premedikációt kell adni. Ha a beteg ismételten 1. vagy 2. fokú, az infúzió beadásával kapcsolatos reakciót (infusion-related reaction, IRR) észlel, dexametazont (vagy ezzel egyenértékű szteroidot) kell adni. A további infúziók előtt a következő vagy ezekkel egyenértékű gyógyszerekkel kell a beteget premedikálni: egy intravénás H1-receptorantagonista antihisztamin (pl. difenhidramin-hidroklorid), paracetamol és dexametazon.

A paklitaxelre, a FOLFIRI összetevőire és a docetaxelre vonatkozó premedikációs előírásokat és kiegészítő információkat szükség szerint lásd a készítmények alkalmazási előírásaiban.

A ramucirumab adagolási módosításai

Az infúzió beadásával kapcsolatos reakciók

A ramucirumab infúzió sebességét 50%-kal csökkenteni kell a beadás ideje alatt, illetve minden további infúzió során, ha a betegnél 1. vagy 2. fokú IRR-t észlelnek. A ramucirumab adását azonnal és végleg abba kell hagyni 3. vagy 4. fokú IRR esetén (lásd 4.4 pont).

Magas vérnyomás

A betegek vérnyomását a ramucirumab adása előtt minden alkalommal ellenőrizni, és klinikailag indokolt esetben kezelni kell. Súlyos hypertonia esetén a ramucirumab-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, amíg a vérnyomást nem lehet gyógyszeresen kontrollálni. Ha klinikailag jelentős hypertonia jelentkezik, amit antihypertensív kezeléssel nem lehet biztonságosan kontrollálni, a ramucirumab adását végleg abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Proteinuria

A ramucirumab-kezelés ideje alatt a betegeknél ellenőrizni kell a proteinuria jelentkezését vagy rosszabbodását. Ha tesztsíkkal legalább 2+ a fehérje a vizeletben, akkor 24 órás vizeletgyűjtést kell végezni. A ramucirumab-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, ha a vizeletben a fehérje mennyisége ≥ 2 g/24 óra. Ha a vizeletben a fehérje mennyisége ismét 2 g/24 óra alá csökken, a kezelést csökkentett dózisban kell folytatni (lásd 3. táblázat). Második dóziscsökkentés javasolt (lásd 3. táblázat), ha a vizeletben a fehérje mennyisége ismét 2 g/24 órára vagy afölé emelkedik.

A ramucirumab-kezelést végleg abba kell hagyni, ha a vizeletben a fehérje mennyisége >3 g/24 óra vagy nephrosis szindróma alakul ki.

3. táblázat A ramucirumab dózisának csökkentése proteinuria miatt

Kezdő ramucirumab dózis	Első dóziscsökkentés esetén	Második dóziscsökkentés esetén
8 mg/ttkg	6 mg/ttkg	5 mg/ttkg
10 mg/ttkg	8 mg/ttkg	6 mg/ttkg

Elektív műtét vagy sebgyógyulási zavar

A ramucirumab-kezelést legalább 4 héttel az elektív műtét előtt átmenetileg fel kell függeszteni. Szövődményes sebgyógyulás esetén a ramucirumab-kezelést átmenetileg meg kell szakítani a seb teljes gyógyulásáig (lásd 4.4 pont).

A kezelés leállítása

A ramucirumab-kezelést végleg abba kell hagyni a következő esetekben:
súlyos artériás thromboemboliás esemény (lásd 4.4 pont).
gastrointestinalis perforatio (lásd a 4.4 pont).
súlyos vérzés: NCI CTCAE szerinti 3. vagy 4. fokú vérzés (lásd 4.4 pont).
spontán sipolyképződés (lásd 4.4 pont).
hepaticus encephalopathia vagy hepatorenalis szindróma (lásd 4.4 pont).

A paklitaxel dózisának módosításai

A paklitaxel dózisának csökkentése a betegnél észlelt toxicitás súlyossága alapján történhet. Az NCI CTCAE szerinti 4. fokú hematológiai vagy 3. fokú, paklitaxellel összefüggő nem hematológiai toxicitás esetén javasolt a paklitaxel dózisát 10 mg/m²-rel csökkenteni az összes további ciklus során. Amennyiben ezek a toxicitások fennmaradnak vagy ismételten jelentkeznek, akkor egy második 10 mg/m²-es dóziscsökkentés javasolt.

A FOLFIRI dózisának módosításai

A FOLFIRI egyes összetevői dózisának csökkentése specifikus toxicitás előfordulása esetén lehet indokolt. A FOLFIRI egyes összetevőinek dózismódosítása egymástól függetlenül kell, hogy történjen

a 4. táblázat szerint. Az 5. táblázat a FOLFIRI egyes összetevői adagolásának elhalasztása vagy dóziscsökkentése esetére ad útmutatót a következő ciklusra, az adott specifikus mellékhatások súlyossága függvényében.

4. táblázat: A FOLFIRI dózisának csökkentése

FOLFIRI összetevői ^a	Dózisszint			
	Kezdő dózis	-1	-2	-3
Irinotekán	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU bólus	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU infúzió	2400 mg/m ² 46–48 óra alatt	2000 mg/m ² 46–48 óra alatt	1600 mg/m ² 46–48 óra alatt	1200 mg/m ² 46–48 óra alatt

^a 5-FU = 5-fluorouracil

5. táblázat: A FOLFIRI összetevőinek dózismódosítása különböző mellékhatások esetén

Mellékhatás	NCI CTCAE fokozati skála	Dózismódosítás a ciklus első napján a mellékhatás következtében	
Hasmenés	2	Ha a hasmenés 1. fokúra vagy az alá csökkent, az 5-FU dózisa 1 dózisszinttel csökkentendő. Ismétlődő 2. fokú hasmenés esetén az 5-FU és az irinotekán dózisa egyaránt 1 dózisszinttel csökkentendő.	
	3	Ha a hasmenés 1. fokúra vagy az alá csökkent, az 5-FU és az irinotekán dózisa egyaránt 1 dózisszinttel csökkentendő.	
	4	Ha a hasmenés 1. fokúra vagy az alá csökkent, az 5-FU és az irinotekán dózisa egyaránt 2 dózisszinttel csökkentendő. Ha a 4. fokú hasmenés nem csökken 1. vagy annál kisebb fokúra, az 5-FU és az irinotekán adagolását fel kell függeszteni az 1. vagy annál kisebb fok eléréséig, de legfeljebb 28 napig*.	
Neutropenia vagy thrombocytopenia		<u>Amennyiben a 2. táblázat hematológiai kritériumai teljesülnek</u>	<u>Amennyiben a 2. táblázat hematológiai kritériumai nem teljesülnek</u>
	2	Nincs dózismódosítás.	Az 5-FU és az irinotekán dózisa egyaránt 1 dózisszinttel csökkentendő.
	3	Az 5-FU és az irinotekán dózisa egyaránt 1 dózisszinttel csökkentendő.	Az 5-FU és az irinotekán adagolását el kell halasztani az 1. vagy annál kisebb fok eléréséig, de legfeljebb 28 napig*, majd az 5-FU és az irinotekán dózisa egyaránt 1 dózisszinttel csökkentendő.
	4	Az 5-FU és az irinotekán dózisa egyaránt 2 dózisszinttel csökkentendő.	Az 5-FU és az irinotekán adagolását el kell halasztani az 1. vagy annál kisebb fok eléréséig, de legfeljebb 28 napig*, majd az 5-FU és az irinotekán dózisa egyaránt 2 dózisszinttel csökkentendő.

Mellékhatás	NCI CTCAE fokozati skála	Dózismódosítás a ciklus első napján a mellékhatás következtében	
Stomatitis/mucositis	2	Ha a stomatitis/mucositis 1. fokúra vagy az alá csökkent, az 5-FU dózisa 1 dózisszinttel csökkentendő. Ismétlődő 2. fokú stomatitis esetén az 5-FU dózisa 2 dózisszinttel csökkentendő.	
	3	Ha a stomatitis/mucositis 1. fokúra vagy az alá csökkent, az 5-FU dózisa 1 dózisszinttel csökkentendő. Ha a 3. fokú stomatitis/mucositis nem csökken 1. vagy annál kisebb fokúra, az 5-FU adagolását el kell halasztani az 1. vagy annál kisebb fok eléréséig, de legfeljebb 28 napig*, majd az 5-FU dózisa 2 dózisszinttel csökkentendő.	
	4	Az 5-FU adagolását fel kell függeszteni az 1. vagy annál kisebb fok eléréséig, de legfeljebb 28 napig*, majd az 5-FU dózisa 2 dózisszinttel csökkentendő.	
Lázás neutropenia		<u>Amennyiben a 2. táblázat hematológiai kritériumai teljesülnek és a láz elmúlt</u>	<u>Amennyiben a 2. táblázat hematológiai kritériumai nem teljesülnek és a láz elmúlt</u>
		Az 5-FU és az irinotekán dózisa egyaránt 2 dózisszinttel csökkentendő	Az 5-FU és az irinotekán adagolását el kell halasztani az 1. vagy annál kisebb fok eléréséig, de legfeljebb 28 napig*, majd az 5-FU és az irinotekán dózisa egyaránt 2 dózisszinttel csökkentendő. A következő ciklus megkezdése előtt fontolóra kell venni kolónia-stimuláló faktor alkalmazását.

*A 28 napos időintervallum a mellékhatás jelentkezése után következő ciklus első napjával indul.

A docetaxel dózisának módosításai

A docetaxel dózisának csökkentése a betegnél észlelt toxicitás súlyossága alapján történhet. Azoknál a betegeknél, akiknél vagy lázas neutropenia, egy hétnél hosszabb ideig fennálló 500 sejt/mm^3 alatti neutrophilszám, súlyos vagy halmozottan jelentkező bőrreakciók, vagy más 3. vagy 4. fokú nem hematológiai toxicitás fordul elő a docetaxellel végzett kezelés során, a kezelést a toxicitás megszűnéséig fel kell függeszteni. Javasolt a docetaxel dózisát az összes további ciklus során 10 mg/m^2 -rel csökkenteni. Amennyiben a toxicitás fennmarad vagy ismét jelentkezik, egy második 15 mg/m^2 -es dóziscsökkentés is javasolt. Ebben az esetben a 60 mg/m^2 -es kezdő dózissal kezelt kelet-ázsiai betegeknél a docetaxel-kezelést meg kell szakítani (lásd „Adagolás”).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A pivotális vizsgálatok alapján korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a 65 éves vagy idősebb betegeknél a nemkívánatos eseményeknek fokozott lenne a kockázata a 65 évesnél fiatalabb betegekhez képest. A dózis csökkentése nem javasolt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Vesekárosodás

Nem végeztek a Cyramza-val külön vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A klinikai adatok arra utalnak, hogy nincs szükség a dózis módosítására enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont). A dózis csökkentése nem javasolt.

Májkárosodás

Nem végeztek a Cyramza-val külön vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegeknel. A klinikai adatok arra utalnak, hogy nincs szükség a dózis módosítására enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel. Nem állnak rendelkezésre adatok a ramucirumab alkalmazásáról súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel (lásd 4.4 és 5.2 pont). A dózis csökkentése nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

A Cyramza biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők (18 év alattiak) esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található. A korlátozott mennyiségű adatok miatt nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Nincs releváns adat a ramucirumab alkalmazhatóságával kapcsolatban gyermekeknel és serdülőknél az előrehaladott gyomorcarcinómában vagy gastrooesophagealis adenocarcinómában, a colon- és a rectum adenocarcinómájában, tüdőcancerben, illetve hepatocellularis cancerben.

Az alkalmazás módja

A Cyramza intravénás alkalmazásra való. Hígítást követően a Cyramza-t intravénás infúzióként kb. 60 perc alatt kell beadni. Nem szabad intravénás bólus injekcióként alkalmazni. Ahhoz, hogy az infúzió beadása a kívánatos kb. 60 perc alatt történjen meg, az infúzió maximális sebessége nem haladhatja meg a 25 mg/perc értéket, ehelyett inkább az infúzió beadási idejét kell meghosszabbítani. Az infúzió alatt a betegnel ellenőrizni kell az infúzió beadásával kapcsolatos reakciók jeleit (lásd 4.4 pont), és az újraélesztéshez szükséges megfelelő eszközök elérhetőségét biztosítani kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

NSCLC-ben szenvedő betegeknel a tumorban fennálló üregképződés vagy a nagyerek tumoros érintettsége esetén a ramucirumab alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Artériás thromboemboliás események

Súlyos, néha halálos artériás thromboemboliás eseményeket (ATE), köztük myocardialis infarctust, szívmegállást, cerebrovascularis történést és agyi ischaemiát jelentettek klinikai vizsgálatok során. A ramucirumab adását végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknel, akiknél súlyos ATE-t észlelnek (lásd 4.2 pont).

Gastrointestinalis perforatio

A ramucirumab antiangiogén terápia, és fokozhatja a gastrointestinalis perforatio kockázatát. Gastrointestinalis perforatio eseteit jelentették ramucirumabbal kezelt betegeknel. A ramucirumab adását végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknel, akiknél gastrointestinalis perforatiót észlelnek (lásd 4.2 pont).

Súlyos vérzés

A ramucirumab antiangiogén terápia, és fokozhatja a súlyos vérzés kockázatát. A ramucirumabot végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknel, akiknél 3. vagy 4. fokú vérzést észlelnek (lásd 4.2 pont). A vérképet és az alvadási paramétereket ellenőrizni kell azoknál a betegeknel, akik vérzésre

hajlamosító betegségben szenvednek, akik antikoaguláns kezelésben részesülnek vagy egyidejűleg egyéb olyan gyógyszert szednek, amely fokozza a vérzés kockázatát. Azoknál a hepatocellularis carcinomában szenvedő betegeknél, akiknél portális hypertensio igazolható, illetve akiknek kórelőzményében oesophagealis varixvérzés szerepel, a ramucirumab-kezelés megkezdése előtt az oesophagealis varicositas szűrővizsgálata és kezelése szükséges a standard ellátásnak megfelelően.

Súlyos gastrointestinalis vérzést, köztük halálos eseményeket is jelentettek olyan gyomorcarcinomában szenvedő betegeknél, akik ramucirumab és paklitaxel kombinációs kezelést kaptak, illetve olyan metasztázáló colorectalis carcinomában (mCRC) szenvedő betegeknél, akik ramucirumab és FOLFIRI kombinált kezelésben részesültek.

Pulmonalis haemorrhagia NSCLC-ben

A laphámsejtes szövettannal rendelkező betegek esetében magasabb a súlyos tüdővérzés kialakulásának kockázata, ugyanakkor a REVEL vizsgálat során a laphámsejtes szövettanú, ramucirumabbal kezelt betegek között nem figyeltek meg több 5. fokú pulmonalis haemorrhagiát. Azokat a NSCLC-ben szenvedő betegeket, akiknél a közelmúltban tüdővérzés (>2,5 ml vagy élénkpiros vérzés) fordult elő, illetve akiknél a kiinduláskor szövettantól függetlenül cavum képződést állapítottak meg a tumorban, valamint azokat, akiknél a nagyereket érintő tumoros invázióra vagy a nagyereket körbeölelő tumorra utaló bármilyen bizonyítékot találtak, kizárták a klinikai vizsgálatból (lásd 4.3 pont). Azokat a betegeket, akik bármilyen terápiás antikoaguláns kezelésben részesültek, kizárták a REVEL NSCLC klinikai vizsgálatból. Továbbá, a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy thrombocyta-ellenes szerekkel krónikus kezelésben részesített betegeket kizárták a REVEL és a RELAY NSCLC klinikai vizsgálatokból. Acetilszalicilsav legfeljebb 325 mg/nap dózisban történő alkalmazása megengedett volt (lásd 5.1 pont).

Az infúzió beadásával kapcsolatos reakciók

Infúzió beadásával kapcsolatos reakciókat jelentettek a ramucirumabbal végzett klinikai vizsgálatok során. Az események többsége az első vagy második ramucirumab infúzió során vagy azt követően jelentkezett. A betegeket ellenőrizni kell az infúzió során, hogy jelentkeznek-e a túlérzékenység tünetei. A tünetek közé tartozott a rigor/tremor, hátfájás/izomspazmus, mellkasi fájdalom és/vagy szorító érzés, hidegrázás, hóhullám, dyspnoe, sípoló légzés, hypoxia és paraesthesia. Súlyos esetekben a tünetek közé tartozott a bronchospasmus, a supraventricularis tachycardia és a hypotonia. A ramucirumab adását azonnal és végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokú, az infúzió beadásával kapcsolatos reakciót (IRR) észlelnek (lásd 4.2 pont).

Magas vérnyomás

Nagyobb gyakorisággal jelentettek súlyos hypertoniát a ramucirumab-kezelésben részesülő betegeknél a placebohoz képest. A legtöbb esetben a magas vérnyomás kezelhető volt a szokásos antihypertensív kezeléssel. Kizárták azokat a betegeket a vizsgálatokból, akiknek kontrollálhatatlan hypertoniájuk volt: ilyen betegeknél a ramucirumab-kezelést nem szabad elkezdeni az előzetesen fennálló magas vérnyomás rendezéséig. A ramucirumabbal kezelt betegek vérnyomását ellenőrizni kell. Súlyos hypertonia esetén a ramucirumabot a vérnyomás gyógyszeres rendezéséig átmenetileg fel kell függeszteni. A ramucirumab adását végleg be kell fejezni, ha klinikailag jelentős hypertonia antihypertensív kezeléssel nem kontrollálható (lásd 4.2 pont).

Reverzibilis posterior encephalopathia szindróma

Ritkán reverzibilis posterior encephalopathia szindróma (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) eseteket, beleértve a halálos eseteket is, jelentettek ramucirumab-kezelésben részesült betegeknél. A PRES tünetei közé tartozhatnak a görcsroham, fejfájás, hányinger/hányás, vakság, illetve a tudatzavar, hypertoniával vagy anélkül. A PRES diagnózisát agyi képalkotó eljárással (pl. mágneses rezonancia vizsgálattal) lehet megerősíteni. Azoknál a betegeknél, akiknél PRES kialakul, és a PRES-ből gyógyulnak, a ramucirumab-kezelés újraindításának biztonságossága nem ismert.

Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hypertoniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aeurysmák és/vagy arteria-dissectiók kialakulását segítheti elő. A Cyramza-kezelés megkezdése előtt

ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

Sebgyógyulási zavar

A ramucirumab hatását nem vizsgálták súlyos vagy nem gyógyuló sebbel kezelt betegeknél. Egy állatkísérletben a ramucirumab nem akadályozta a sebgyógyulást. Mivel azonban a ramucirumab antiangiogén hatású, és kedvezőtlenül befolyásolhatja a sebgyógyulást, a ramucirumab-kezelést legalább 4 héttel a tervezett műtét előtt fel kell függeszteni. A sebészi beavatkozást követően a ramucirumab ismételt adásáról az alapján kell dönteni, hogy klinikailag megfelelő-e a sebgyógyulás.

Ha a betegnél szövődményes a sebgyógyulás a kezelés ideje alatt, akkor a seb teljes gyógyulásáig meg kell szakítani a ramucirumab-kezelést (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A ramucirumab fokozott óvatossággal adható súlyos májcirrhosisban (Child-Pugh B vagy C stádium), encephalopathiával komplikált májcirrhosis, cirrhosis okozta, klinikailag jelentős ascites vagy hepatorenalis szindróma esetén. Nagyon korlátozott mennyiségű hatásossági és biztonságossági adat áll rendelkezésre ezeknél a betegeknél. A ramucirumab ezeknél a betegeknél kizárólag akkor adható, ha a kezelés lehetséges előnyei felülmúlják a progresszív májelégtelenség lehetséges kockázatát.

Hepatocellularis carcinómában (HCC) szenvedő betegeknél nagyobb arányban számoltak be hepaticus encephalopathiáról a ramucirumabbal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél a hepaticus encephalopathia klinikai jeleit és tüneteit monitorozni kell. A ramucirumab-kezelést véglegesen le kell állítani hepaticus encephalopathia vagy hepatorenalis szindróma esetén (lásd 4.2 pont).

Szívelégtelenség

A ramucirumabbal végzett klinikai vizsgálatok összesített adatai szerint szívelégtelenséget számszerűen nagyobb gyakorisággal jelentettek azoknál a betegeknél, akik a ramucirumabot különböző kemoterápiás szerekekkel vagy erlotinibbel kombinációban kapták, mint azoknál, akik a kemoterápiát vagy az erlotinibet önmagában kapták. Az önmagában adott hatóanyaggal végzett klinikai vizsgálatok során – a placebóval összehasonlítva – a ramucirumabbal kezelt betegeknél nem figyelték meg ezt a megnövekedett incidenciát. A forgalomba hozatalt követően szívelégtelenséget figyeltek meg a ramucirumab alkalmazásakor, főként paklitaxellel kombinációban adva. A betegeket a kezelés során monitorozni kell, figyelve a szívelégtelenségre utaló klinikai jelekre és tünetekre, és meg kell fontolni a kezelés felfüggesztését, ha a szívelégtelenség klinikai jelei és tünetei jelentkeznek. Lásd 4.8 pont.

Sipoly

Cyramza-kezelés esetén a betegeknél fokozott a sipolyok kialakulásának kockázata. A ramucirumab adását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél sipoly alakul ki (lásd 4.2 pont).

Proteinuria

Ramucirumab-kezelésben részesülő betegeknél a proteinuria gyakoribb előfordulását jelentették, a placebóhoz viszonyítva. A ramucirumab-kezelés ideje alatt a betegeknél ellenőrizni kell a proteinuria jelentkezését vagy rosszabbodását. Ha tesztcsikkal legalább 2+ a fehérje a vizeletben, akkor 24 órás vizeletgyűjtést kell végezni. A ramucirumab-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, ha a vizeletben a fehérje mennyisége ≥ 2 g/24 óra. Ha a vizeletben a fehérje mennyisége ismét 2 g/24 óra alá csökken, a kezelést csökkentett dózisban kell folytatni. Második dóziscsökkentés javasolt, ha a vizeletben a fehérje mennyisége ismét 2 g/24 órára vagy afölé emelkedik. A ramucirumab-kezelést végleg abba kell hagyni, ha a vizeletben a fehérje mennyisége >3 g/24 óra vagy ha nephrosis szindróma alakul ki.

Stomatitis

A stomatitis emelkedett előfordulási gyakoriságát jelentették azoknál a betegeknél, akik a ramucirumabot kemoterápiával kombinálva kapták, összehasonlítva a placebo plusz kemoterápia

kombinációval kezelt betegekkel. A stomatitis előfordulása esetén azonnali tüneti kezelés alkalmazása szükséges.

Vesekárosodás

Korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre adatok a ramucirumab biztonságosságáról súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 15-29 ml/perc) (lásd 4.2 és 5.2 pont).

NSCLC-ben szenvedő idős betegek

Az előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegek platinaalapú kemoterápiát követően progrediáló betegségére adott ramucirumab- és docetaxel-kezelésnél az életkor növekedésével egyre csökkenő hatásosságot figyeltek meg (lásd 5.1 pont). Az idősek kezelésének megkezdése előtt az előrehaladott életkorral összefüggő társbetegségeket, a performance státuszt és a kemoterápiával szembeni várható tolerabilitást ezért alaposan értékelni kell (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A 70 éves vagy annál idősebb betegeknél EGFR aktiváló mutációt mutató nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelésére alkalmazott ramucirumab plusz erlotinib kombináció esetén a ≥ 3 fokú mellékhatások, illetve valamennyi súlyossági fokú súlyos mellékhatás nagyobb incidenciáját tapasztalták a 70 évesnél fiatalabb betegekhez képest.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer körülbelül 85 mg nátriumot tartalmaz 50 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel körülbelül 4%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem figyeltek meg gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatást a ramucirumab és a paklitaxel között. A paklitaxel farmakokinetikája nem változott egyidejű ramucirumab alkalmazás esetén, és a ramucirumab farmakokinetikáját sem befolyásolta a paklitaxellel történő kombinációs alkalmazás. Az irinotekán, illetve SN-38 aktív metabolitjának farmakokinetikáját a ramucirumabbal való egyidejű alkalmazás nem befolyásolta. A docetaxel vagy erlotinib farmakokinetikáját a ramucirumabbal való egyidejű alkalmazás nem befolyásolta.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / Fogamzásgátlás nőknél

Fogamzóképes korban lévő nőknek tanácsolni kell a teherbeesés megelőzését a Cyramza-kezelés ideje alatt, és tájékoztatni kell őket a terhességet és a magzatot fenyegető lehetséges veszélyekről.

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a ramucirumab-kezelés alatt, és legfeljebb 3 hónapig a ramucirumab-kezelés utolsó dózisát követően.

Terhesség

A ramucirumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reproduktív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont). Mivel az angiogenezis alapvető a terhesség fennmaradása és a magzati fejlődés szempontjából, a ramucirumab adását követő gátolt angiogenezis nemkívánatos eseményeket okozhat a terhesség során, beleértve a magzatot is. A Cyramza kizárólag akkor adható, ha az anya szempontjából a lehetséges előnyök indokolják a terhesség során jelentkező lehetséges kockázatokat. Ha a beteg teherbe esik a ramucirumab-kezelés során, tájékoztatni kell a terhesség megmaradását és a magzatot fenyegető lehetséges kockázatról. A Cyramza alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ramucirumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejbe történő kiválasztódás és a szájon keresztüli felszívódás várhatóan alacsony. Mivel a szoptatott

újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni, a Cynamza-kezelés alatt és az utolsó dózist követően legalább 3 hónapig fel kell függeszteni a szoptatást.

Termékenység

A ramucirumab hatásáról nem áll rendelkezésre információ a humán termékenység tekintetében. Állatkísérletek alapján a nők termékenysége valószínűleg csökkent a ramucirumab-kezelés alatt (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cynamza nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a betegek a koncentráció- vagy reakcióképességüket befolyásoló tüneteket észlelnek, javasolt a hatás megszűnéséig a gépjárművezetés vagy a gépek kezelésének mellőzése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A ramucirumab-kezeléssel kapcsolatos legsúlyosabb mellékhatások (monoterápiaként vagy citotoxikus kemoterápiával kombinációban) a következők voltak:

- Gastrointestinalis perforatio (lásd 4.4 pont).
- Súlyos gastrointestinalis vérzés (lásd 4.4 pont).
- Artériás thromboemboliás események (lásd 4.4 pont).
- Reverzibilis posterior encephalopathia szindróma (lásd 4.4 pont).

A ramucirumab-monoterápiában részesült betegeknél a leggyakrabban az alábbi mellékhatásokat figyelték meg: perifériás oedema, hypertonia, hasmenés, hasi fájdalom, fejfájás, proteinuria és thrombocytopenia.

A kemoterápiával kombinációban alkalmazott ramucirumabbal kezelt betegeknél leggyakrabban az alábbi mellékhatásokat figyelték meg: fáradtság/asthenia, neutropenia, hasmenés, orrvérzés és stomatitis.

Az erlotinibbel kombinációban alkalmazott ramucirumabbal kezelt betegeknél leggyakrabban az alábbi mellékhatásokat figyelték meg: infekciók, hasmenés, hypertonia, stomatitis, proteinuria, alopecia és orrvérzés.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi 6. és 7. táblázat azokat a gyógyszer mellékhatásokat sorolja fel, amelyeket a placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a ramucirumab-kezeléssel összefüggésben jelentettek gyomorcarcinómában és hepatocellularis carcinómában szenvedő betegeknél monoterápiában alkalmazva, valamint gyomorcarcinómában, metasztatizáló colorectalis carcinómában és nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél különböző kemoterápiás szerekekkel vagy erlotinibbel kombinációban alkalmazva. A gyógyszer mellékhatások az alábbiakban a MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozása alapján kerülnek felsorolásra.

A mellékhatások gyakorisági osztályozása a következő megállapodás szerint történt:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)
- Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)
- Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

6. táblázat A III. fázisú klinikai vizsgálatokban (REGARD, REACH-2 és REACH, olyan betegnél, akinek az alfa-főtoprotein szint ≥ 400 ng/ml) a ramucirumab monoterápiával kezelt betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszer osztály (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	thrombocytopenia ^a	neutropenia ^a	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hypokalaemia ^{a,b} hyponatraemia ^a hypalbuminaemia ^a	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	hepaticus encephalopathia ^c	
Érbetegségek és tünetek	hypertonia ^{a,d}	artériás thromboemboliás események ^a	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		orrvérzés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi fájdalom ^{a,e} hasmenés	bélelzáródás ^a	gastrointestinalis perforatio ^a
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		bőrkiütés ^a	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	proteinuria ^{a,f}		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	perifériás ödéma	az infúzió beadásával kapcsolatos reakciók ^a	

^a A kifejezések eseménycsoportra vonatkoznak, amelyek egy orvosi fogalmat írnak le, nem egyetlen eseményt vagy preferált kifejezést.

^b Idetartozik: hypokalaemia és csökkent káliumszint a vérben.

^c A REGARD-2 és REACH vizsgálat alapján (ramucirumab monoterápia hepatocellularis carcinomában). Ide tartozik: hepaticus encephalopathia és hepaticus kóma.

^d Idetartozik: emelkedett vérnyomás és hipertensio.

^e Idetartozik: hasi fájdalom, alhasi fájdalom, felhasi fájdalom és májtáji fájdalom.

^f Idetartozik az egy nephrosis szindróma eset.

7. táblázat: A III. fázisú klinikai vizsgálatokban (RAINBOW, REVEL, RAISE és RELAY) a más kemoterápiás szerekkel vagy erlotinibbel kombinációban alkalmazott ramucirumabbal kezelt betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszer osztály (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	infekciók ^{i,k}	sepsis ^{a,b}	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	neutropenia ^a leukopenia ^{a,c} thrombocytopenia ^a anaemia ^j	lázás neutropenia ^d	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hypalbuminaemia ^a hyponatraemia ^a	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás ^j		

Szervrendszer osztály (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	hypertonia ^{a,e}		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	orrvérzés	pulmonalis haemorrhagia ^{i,l}	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	stomatitis hasmenés	gastrointestinalis vérzéses események ^{a,f} gastrointestinalis perforatio ^a fogínyvérzés ^j	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	alopecia ^j	tenyér-talp erthyrodysaesthesia szindróma ^g	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	proteinuria ^{a,h}		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradékonyság ^{a,i} nyálkahártyagyulladás ^d perifériás oedema		

^a A kifejezések eseménycsoportra vonatkoznak, amelyek egy orvosi fogalmat írnak le, nem egyetlen eseményt vagy preferált kifejezést.

^b A RAINBOW vizsgálat (ramucirumab plusz paklitaxel) alapján.

^c A RAINBOW vizsgálat (ramucirumab plusz paklitaxel) alapján. Ide tartozik: leukopenia és csökkent fehérvérsejtszám.

^d A REVEL vizsgálat (ramucirumab plusz docetaxel) alapján.

^e Idetartozik: emelkedett vérnyomás, hypertensio és hypertoniás cardiomyopathia.

^f A RAINBOW vizsgálat (ramucirumab plusz paklitaxel) és a RAISE vizsgálat (ramucirumab plusz FOLFIRI) alapján. Ide tartozik: anális vérzés, véres hasmenés, gyomorvérzés, gastrointestinalis vérzés, haematemesis, véres széklet, haemorrhoidális vérzés, Mallory Weiss szindróma, melaena, nyelőcsővérzés, rectalis vérzés és felső gastrointestinalis vérzés.

^g A RAISE vizsgálat (ramucirumab plusz FOLFIRI) alapján.

^h Idetartozik: nephrosis szindróma.

ⁱ A RAINBOW vizsgálat (ramucirumab plusz paklitaxel) és a REVEL vizsgálat (ramucirumab plusz docetaxel) alapján. Ide tartozik: fáradékonyság és gyengeség.

^j A RELAY vizsgálat (ramucirumab plusz erlotinib) alapján.

^k Az infekciók magukban foglalják az összes preferált kifejezést, amely a „Fertőző betegségek és parazitafertőzések” szervrendszeri osztályba tartozik. A leggyakoribb ($\geq 1\%$) ≥ 3 . fokú fertőzésekhez tartozik a pneumonia, cellulitis, paronychia, a bőr fertőző betegsége és húgyúti fertőzés.

^l Idetartozik: vérköpés, laryngealis vérzés, haemothorax (egy halálos kimenetelű esemény fordult elő) és pulmonalis haemorrhagia.

A klinikai vizsgálatokban a ramucirumab-kezelésben részesülő betegeknél a következő, az antiangiogén kezeléssel összefüggő, klinikailag releváns mellékhatásokat (beleértve a 3. vagy annál nagyobb fokúakat is) figyelték meg: gastrointestinalis perforatio, infúzió beadásával kapcsolatos reakciók és proteinuria (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Colorectalis carcinoma

FOLFIRI-vel kombinációban alkalmazott ramucirumab

A RAISE vizsgálat során a ramucirumab és FOLFIRI kombinációs kezelésben részesülő, metasztatizáló colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél a leggyakoribb ($\geq 1\%$), a ramucirumab-kezelés megszakítását eredményező mellékhatás a proteinuria volt (1,5%). A FOLFIRI egy vagy több összetevőjének a kezelés megszakítását eredményező leggyakoribb ($\geq 1\%$) mellékhatásai a következők voltak: neutropenia (12,5%), thrombocytopenia (4,2%), hasmenés (2,3%)

és stomatitis (2,3%). A FOLFIRI leggyakrabban felfüggesztett komponense a bólusban adott 5-FU volt.

Egyéb forrásokból származó mellékhatások

8. táblázat: A klinikai vizsgálatokban jelentett, a ramucirumabbal összefüggő mellékhatások, illetve a poszt-marketing alkalmazás során jelentett mellékhatások

Szervrendszer osztály (MedDRA)	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	haemangioma			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			thromboticus microangiopathia	
Endokrin betegségek és tünetek	hypothyreosis			
Idegrendszeri betegségek és tünetek			reverzibilis posterior encephalopathia szindróma	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				szívelégtelenség ^a
Érbetegségek és tünetek				aneurysma és arteria-dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	dysphonia			

^a A forgalomba hozatalt követően szívelégtelenséget figyeltek meg a ramucirumab alkalmazásakor, főként paklitaxellel kombinációban adva. Lásd 4.4 pont.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

Gyermekek és serdülők

Az I4T-MC-JVDA vizsgálatban a ramucirumab monoterápiával kezelt gyermekek és serdülők korlátozott száma alapján új biztonságossági aggályokat nem azonosítottak (lásd 5.1 pont). Ebben a vizsgálatban egy betegnél a femur distalis növekedési lemezének progresszív kiszélesedése jelentkezett. Ennek a megállapításnak a növekedésre gyakorolt hatása nem ismert. A J1S-MC-JV02 vizsgálatban a ramucirumab kombinációs terápiával kezelt gyermekek és serdülők korlátozott száma alapján új biztonságossági aggályokat nem azonosítottak (lásd 5.1 pont).

4.9 Túladagolás

Humán alkalmazás esetén nem áll rendelkezésre információ a túladagolásról. A Cyramza-t egy I. fázisú vizsgálatban kéthetente, legfeljebb 10 mg/ttkg dóziséig alkalmazták anélkül, hogy a maximális tolerálható dózist elérték volna. Túladagolás esetén szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, VEGF/VEGFR- (vascularis endothelialis növekedési faktor) gátlók; ATC-kód: L01FG02.

Hatásmechanizmus

A 2-es típusú vascularis endothelialis növekedésifaktor-receptor (VEGFR-2) a VEGF által indukált angiogenezis kulcsmediátora. A ramucirumab egy humán receptor elleni antitest, ami specifikusan kötődik a 2-es típusú VEGF-receptorhoz, és megakadályozza a VEGF-A, a VEGF-C és a VEGF-D kötődését. Ennek eredményeképpen a ramucirumab gátolja a VEGFR-2 és a további jelátvitelben részt vevő komponenseit, mint a p44/p42 mitogén-aktivált proteinkinázok ligand által stimulált aktivációját, ezzel neutralizálva a humán endothelsejtek ligand által indukált proliferációját és migrációját.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Gyomorcarcinoma

RAINBOW vizsgálat

A RAINBOW vizsgálatot, ami egy globális, randomizált, kettős-vak vizsgálat a Cyramza-paklitaxel és placebo-paklitaxel összehasonlítására, 665, lokálisan recidiváló és nem reszekábilis vagy metasztázáló gyomorcarcinómában szenvedő betegnél végezték (beleértve a GEJ adenocarcinomáját is), platina és fluoropirimidin-tartalmú, antraciklinnel kombinált vagy anélkül alkalmazott kemoterápiát követően. Az elsődleges végpont a teljes túlélés (overall survival, OS) volt, a másodlagos végpontok közé tartozott a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) és a teljes válaszarány (overall response rate, ORR). A betegeknél kritérium volt a betegség progressziója az elsővonalbeli kezelés alatt, vagy annak utolsó dózisa után legfeljebb 4 hónappal, továbbá 0 vagy 1 ECOG performance státusz (PS). A betegeket 1:1 arányban randomizálták Cyramza- és paklitaxel- (n = 330) vagy placebo- és paklitaxel- (n = 335) csoportba. A randomizálást a földrajzi régió, az elsővonalbeli kezelés kezdetétől a progresszióig eltelt idő (<6 hónap vs. ≥6 hónap) és a tumor léziók mérhetősege alapján stratifikálták. A Cyramza-t 8 mg/ttkg dózisban, illetve a placebót 28 napos ciklusban, 2 hetente (1. és 15. napon), intravénás infúzióként alkalmazták. A paklitaxelt 80 mg/m² dózisban minden 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján, intravénás infúzióként adták.

A vizsgálatba randomizált betegek többsége (75%) előzően platina és fluoropirimidin kombinációs kezelést kapott antraciklin nélkül. A többi beteg (25%) előzően platina és fluoropirimidin kombinációs kezelésben részesült antraciklinnel. A betegek kétharmadánál már az elsővonalbeli kezelés során a betegség progresszióját észlelték (66,8%). A betegek kiindulási demográfiai paraméterei és a betegség jellemzői általában egyenlően oszlottak meg a két kar között: a medián életkor 61 év volt; a betegek 71%-a férfi volt; 66%-uk fehér bőrű, 35%-uk ázsiai volt; az ECOG PS a betegek 39%-ánál 0, 61%-uknál 1 volt; a betegek 81%-ának mérhető betegsége volt; a gyomorcarcinoma 79%-ban, a GEJ adenocarcinoma 21%-ban fordult elő. A betegek többségénél (76%) a betegség progresszióját észlelték az elsővonalbeli kezelés megkezdésétől számított 6 hónapon belül. A terápia medián időtartama a Cyramza-paklitaxel kombinációval kezelt betegeknél 19 hét, a placebo-paklitaxel kombináció esetén 12 hét volt. A Cyramza medián relatív dózis intenzitása 98,6% volt, a placeboé 99,6%. A paklitaxel medián relatív dózis intenzitása a Cyramza-paklitaxel karon 87,7% és a placebo-paklitaxel karon 93,2% volt. A betegek hasonló arányban szakították meg a kezelést nemkívánatos események miatt: a Cyramza-paklitaxellel kezelt betegek 12%-a, szemben a

placebo-paklitaxellel kezeltek 11%-ával. A megszakítást követően szisztémás daganatellenes kezelésben a Cyramza-paklitaxelt kapó betegek 47,9%-a, és a placebo-paklitaxelt kapók 46,0%-a részesült.

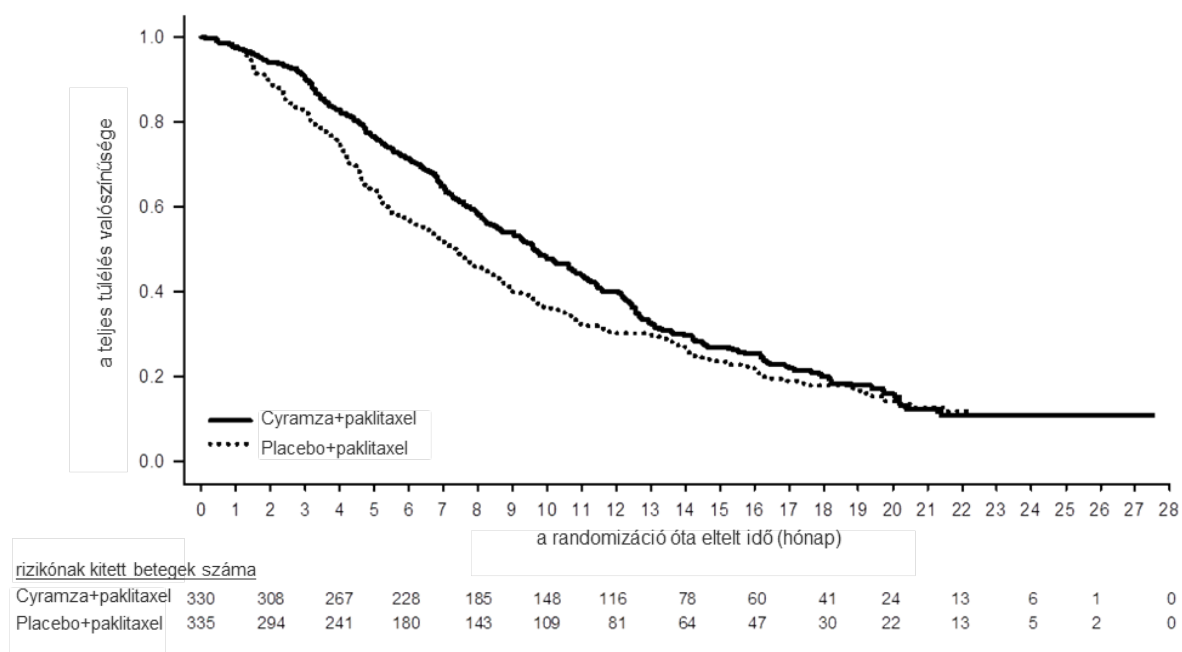
A teljes túlélés statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza-paklitaxelt kapó betegeknél a placebo-paklitaxelt kapó betegekhez képest (HR: 0,807; 95%-os CI: 0,678–0,962; p = 0,0169). A medián túlélés 2,3 hónappal volt hosszabb a Cyramza-paklitaxel kombinációs karon: a Cyramza-paklitaxel karon 9,63 hónap, a placebo-paklitaxel karon 7,36 hónap volt. A progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza-paklitaxelt kapó betegeknél a placebo-paklitaxelt kapó betegekhez képest (relatív házárd [HR]: 0,635; 95%-os CI: 0,536–0,752; p<0,0001). A medián PFS 1,5 hónappal volt hosszabb a Cyramza-paklitaxel kombinációs karon: a Cyramza-paklitaxel karon 4,4 hónap, a placebo-paklitaxel karon 2,9 hónap volt. Az objektív válaszarány (ORR – komplett remisszió [CR] + parciális remisszió [PR]) szignifikánsan jobb volt a Cyramza-paklitaxelt kapó betegeknél a placebo-paklitaxelt kapó betegekhez képest (esélyhányados (Odds ratio): 2,140; 95%-os CI: 1,499–3,160; p = 0,0001). Az ORR a Cyramza-paklitaxel karon 27,9%, a placebo-paklitaxel karon 16,1% volt. Az OS és a PFS javulása konzisztens volt az életkor, a nem és a rassz alapján előre meghatározott alcsoportokban, valamint a legtöbb egyéb, előre meghatározott alcsoportban. A hatásossági eredmények a 9. táblázatban láthatóak.

9. táblázat: A hatásossági adatok összefoglalása – Kezelni szándékozott (intent to treat, ITT) populáció

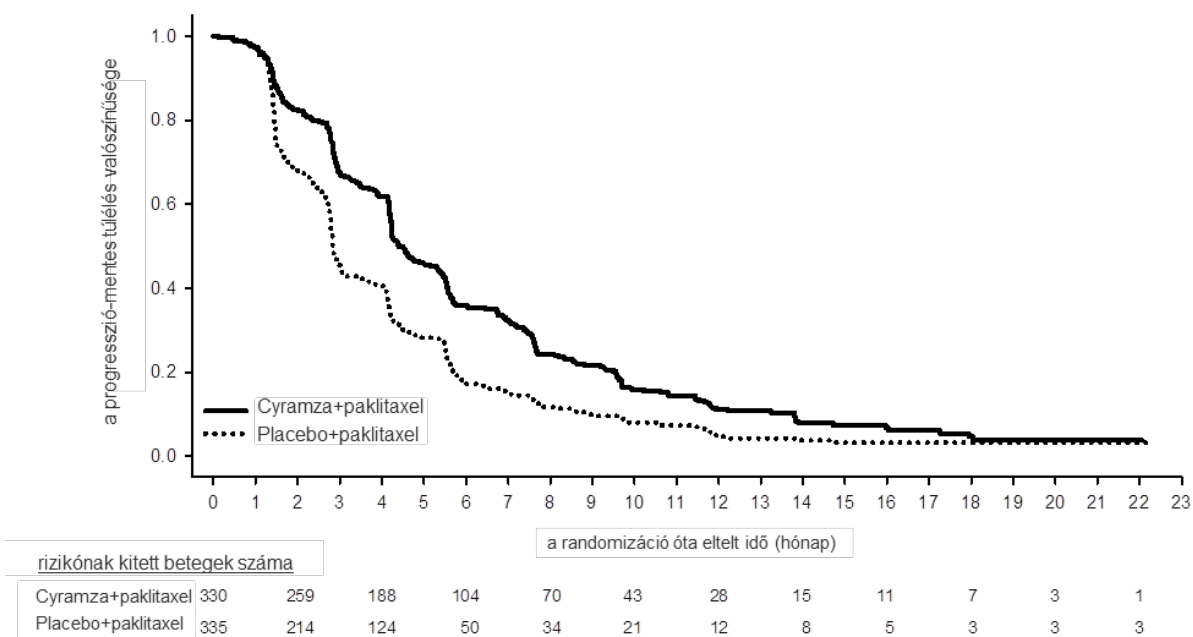
	Cyramza-paklitaxel n = 330	Placebo-paklitaxel n = 335
Teljes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	9,6 (8,5–10,8)	7,4 (6,3–8,4)
Relatív házárd (HR) (95%-os CI)	0,807 (0,678–0,962)	
Stratifikált lograng p-érték	0,0169	
Progressziómentes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	4,4 (4,2–5,3)	2,9 (2,8–3,0)
Relatív házárd (HR) (95%-os CI)	0,635 (0,536–0,752)	
Stratifikált lograng p-érték	<0,0001	
Objektív válaszarány (CP + PR)		
Arány-százalék (95%-os CI)	27,9 (23,3–33,0)	16,1 (12,6–20,4)
Esélyhányados (Odds ratio)	2,140 (1,449–3,160)	
Stratifikált CMH p-érték	0,0001	

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum, CR = komplett remisszió, PR = parciális remisszió, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

1. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a RAINBOW vizsgálatban: Cyramza-paklitaxel vs. placebo-paklitaxel



2. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a RAINBOW vizsgálatban: Cyramza-paklitaxel vs. placebo-paklitaxel



REGARD vizsgálat

A REGARD egy nemzetközi, randomizált, kettős vak vizsgálat, amit a Cyramza plusz BSC, valamint a placebo plusz BSC összehasonlítására végeztek 355, lokálisan recidiváló és nem reszekábilis vagy metasztázáló gyomorcarcinómában (beleértve a GEJ adenocarcinómáját is) szenvedő betegnél platintát vagy fluoropirimidint tartalmazó kemoterápiát követően. Az elsődleges végpont az OS volt, és a másodlagos végpontok közé tartozott a PFS. A betegeknél (bevonási) kritériumként szerepelt a betegség progressziója, a metasztázáló betegség elsővonalbeli terápiája alatt vagy 4 hónapon belül az utolsó dózisa után, vagy adjuváns terápia alatt vagy 6 hónapon belül az utolsó dózisa után, továbbá

ECOG PS 0-1. A vizsgálatba történő beválasztáshoz a betegek összbilirubinszintjének $\leq 1,5$ mg/dl-nek, GOT- és GPT-értékének az ULN (normálérték felső határa) legfeljebb háromszorosának, vagy májajtét esetén legfeljebb ötszörösének kellett lennie.

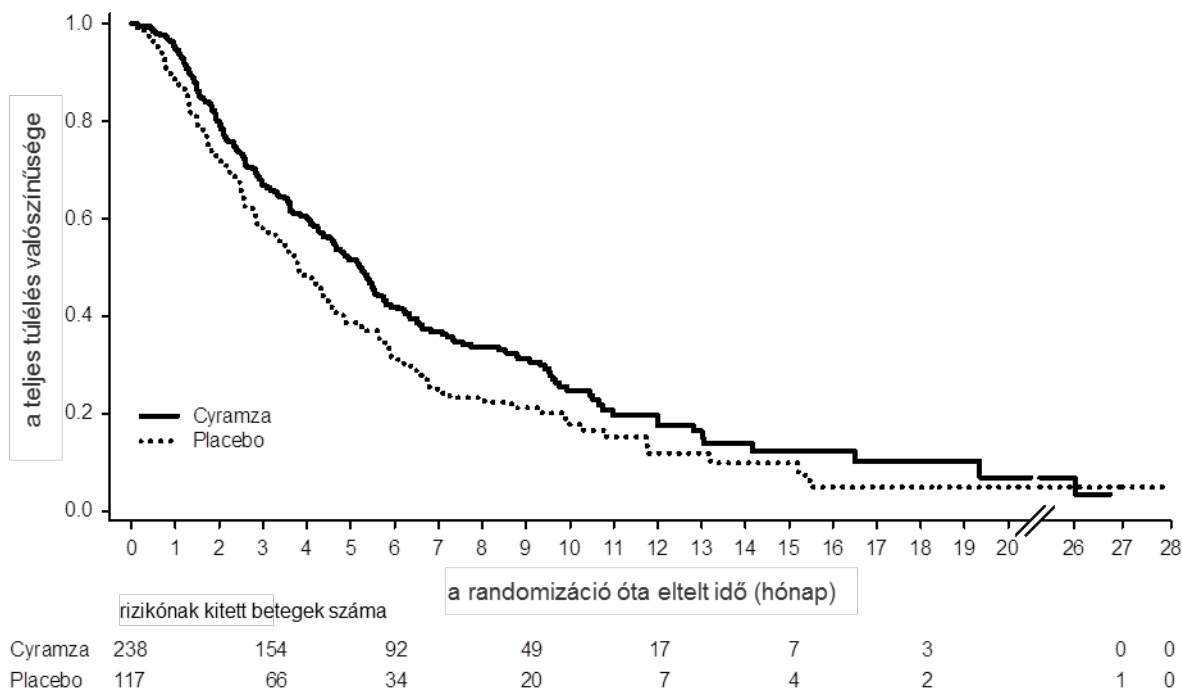
A betegeket 2:1 arányban randomizálták 2 hetente alkalmazott Cyramza 8 mg/ttkg intravénás infúziót (n = 238) vagy placebót kapó (n = 117) csoportba. A randomizálást az előző 3 hónap során mért testsúlycsökkenés ($\geq 10\%$ vs. $< 10\%$), a földrajzi régió és a primer tumor lokalizációja (gyomor vs. GEJ) alapján stratifikálták. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői kiegyensúlyozottak voltak. Az ECOG PS a betegek 72%-ánál 1 volt. A REGARD vizsgálatba nem vontak be Child-Pugh B vagy C stádiumú májcirrhosisban szenvedő beteget. A Cyramza-val kezelt betegek 11%-ánál és a placebót kapó betegek 6%-ánál hagyták abba a kezelést nemkívánatos események miatt. A teljes túlélés statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza-kezelésben részesülő betegeknél, szemben a placebót kapó betegekkel (relatív hazard [HR] 0,776; 95%-os CI: 0,603–0,998; p = 0,0473), ami a halálozás kockázatának 22%-os csökkenésének, illetve a medián túlélés a placebóval kezelt 3,8 hónapjáról a Cyramza-val kezelt 5,2 hónapra történő emelkedésének felel meg. A progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza-kezelésben részesülőknél a placebót kapó betegekkel szemben (HR 0,483; 95%-os CI: 0,376–0,620; p < 0,0001), ami megfelel a progresszió, illetve a halál kockázatának 52%-os csökkenésének, és a placebót kapóknál észlelt medián PFS 1,3 hónapról a Cyramza-t kapó betegeknél mért 2,1 hónapra történő emelkedésének. A hatásossági eredmények a 10. táblázatban láthatóak.

10. táblázat: A hatásossági adatok összefoglalása – ITT populáció

	Cyramza n = 238	Placebo n = 117
Teljes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	5,2 (4,4–5,7)	3,8 (2,8–4,7)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,776 (0,603–0,998)	
Stratifikált lograng p-érték	0,0473	
Progressziómentes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	2,1 (1,5–2,7)	1,3 (1,3–1,4)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,483 (0,376–0,620)	
Stratifikált lograng p-érték	<0,0001	
12-hetes PFS arány % (95%-os CI)	40,1 (33,6–46,4)	15,8 (9,7–23,3)

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum

3. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a REGARD vizsgálatban: Cyramza vs. placebo



A HER2-pozitív gyomor- vagy GEJ adenocarcinómában szenvedő, REGARD vizsgálatba bevont betegek terápiájából, valamint az előzetesen trastuzumabbal kezelt (a RAINBOW vizsgálatban) betegek terápiájából származó korlátozott adatokra alapozva nem tartják valószínűnek, hogy a Cyramza hátrányos hatású vagy hatástalan HER2-pozitív gyomorcancerben szenvedő betegeknél. A RAINBOW vizsgálatban történt *post hoc* nem stratifikált alcsoport analízisek túlélési előnyre utaltak a trastuzumabbal előkezelt (n = 39) betegeknél (HR 0,679; 95%-os CI: 0,327-1,419) és progressziómentes túlélési előnyt igazoltak (HR 0,399; 95%-os CI: 0,194-0,822).

Colorectalis carcinoma

RAISE vizsgálat

A RAISE egy globális, randomizált, kettős vak vizsgálat, amit a Cyramza és FOLFIRI, valamint a placebo és FOLFIRI összehasonlítására végeztek bevacizumabot, oxaliplatint és fluoropirimidint tartalmazó elsővonalbeli kezelés során vagy azt követően progrediáló, mCRC-ben szenvedő betegeknél. A betegeknél (bevonási) kritériumként szerepelt a 0 vagy 1 ECOG performance státusz (PS), illetve a betegség progressziója az elsővonalbeli kezelés utolsó dózisének követő 6 hónapon belül. A betegeknél megfelelő máj-, vese- és koagulációs funkciókkal kellett rendelkezniük. Azokat a betegeket, akiknek kórtörténetében kezeletlen örökletes vagy szerzett vérzékenység vagy thromboticus kórképek, a közelmúltban súlyos (3. vagy annál nagyobb fokú) vérzés, vagy a randomizációt megelőző 12 hónap során artériás thromboticus esemény (ATE) szerepelt, kizárták a vizsgálatból. A betegeket kizárták a következők bármelyike esetében is: egy ATE, 4. fokú magas vérnyomás, 3. fokú proteinuria, 3-4. fokú vérzéses esemény vagy az elsővonalbeli bevacizumab-kezelés során bekövetkezett bélperforáció.

Összesen 1072 beteget randomizáltak (1:1 arányban) FOLFIRI és 8 mg/ttkg Cyramza (n = 536) vagy FOLFIRI és placebo (n = 536) kombinált kezelésre. Minden gyógyszert intravénásan adták be. A FOLFIRI adagolási rendje a következő volt: 180 mg/m² irinotekán 90 perc alatt és 400 mg/m² folinsav 120 perc alatt, egyidejűleg adagolva; majd ezt követően 400 mg/m² fluorouracil (5-FU) bólusban 2–4 perc alatt, végül 2400 mg/m² 5-FU folyamatos infúzióban 46–48 óra alatt. A kezelési ciklusok mindkét vizsgálati karon kéthetenként ismétlődtek. Azok a betegek, akiknél a kezelés egy vagy több komponensét valamilyen mellékhatás miatt el kellett hagyni, a betegség progressziójáig vagy nem tolerálható toxicitás bekövetkeztéig folytathatták a kezelést a többi összetevővel. Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt, a másodlagos végpontok közé tartozott a progressziómentes túlélés (PFS) és az objektív válaszarány (ORR), illetve az életminőség (quality of life, QoL) EORTC

(European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 szerinti szintje. A randomizációt földrajzi régiók, a tumor KRAS státusza (mutáns vagy vad típusú), illetve az elsővonalbeli kezelés megkezdése utáni progresszió fellépéséig eltelt idő (TTP, <6 hónap vs. ≥6 hónap) szerint stratifikálták.

Az ITT populáció demográfiai jellemzői és kiinduló értékei hasonlóak voltak a vizsgálat két kezelési karjában. A medián életkor 62 év volt, a betegek 40%-a 65 éves vagy annál idősebb volt; 57% volt a férfiak aránya; 76% fehér bőrű, 20% ázsiai volt; a betegek 49%-ánál volt 0-s ECOG performance státusz; 49%-ánál KRAS mutáns tumort azonosítottak, és a betegek 24%-ánál az elsővonalbeli kezelés megkezdését követően a TTP értéke kevesebb volt 6 hónappal. A kezelés megszakítását követő szisztémás daganatellenes kezelést a Cyramza és FOLFIRI-kezelésben részesülő betegek 54%-a, illetve a placebo és FOLFIRI-kezelésben részesülő betegek 56%-a kapott.

A teljes túlélés statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza és FOLFIRI-kezelésben részesülő betegek esetében, a placebo és FOLFIRI-kezelésben részesült betegekhez képest (HR 0,844; 95%-os CI: 0,730–0,976; p = 0,0219). A túlélési idő medián értéke 1,6 hónappal nagyobb volt a Cyramza és FOLFIRI karon: 13,3 hónap, szemben a placebo és FOLFIRI karon mért 11,7 hónappal. A progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza és FOLFIRI-kezelésben részesülő betegek esetében, a placebo és FOLFIRI-kezelésben részesült betegekhez képest (HR 0,793; 95%-os CI: 0,697–0,903; p = 0,0005). A progressziómentes túlélés medián értéke 1,2 hónappal nagyobb volt a Cyramza és FOLFIRI karon: 5,7 hónap, szemben a placebo és FOLFIRI karon mért 4,5 hónappal. A hatásossági eredmények a 11. táblázatban, illetve a 4. és 5. ábrán láthatóak.

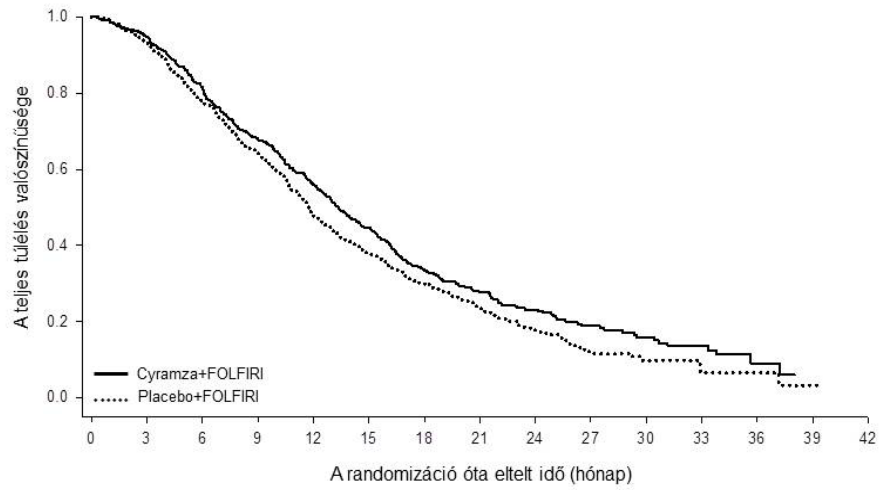
A teljes túlélés (OS) és a progressziómentes túlélés (PFS) stratifikációs faktorok szerinti előre definiált analízist végezték. Az OS relatív házárda 0,82 volt (95%-os CI: 0,67–1,0) a KRAS vad típusú, és 0,89 (95%-os CI: 0,73–1,09) a KRAS mutáns típusú tumor esetén. Az elsővonalbeli kezelés megkezdését követő TTP ≥6 hónap értéket mutató betegeknél a teljes túlélés relatív házárda 0,86 (95%-os CI: 0,73–1,01) volt, míg az elsővonalbeli kezelés megkezdését követő TTP <6 hónap esetén 0,86 (95%-os CI: 0,64–1,13). Az előre meghatározott alcsoport-elemzés az OS, illetve a PFS tekintetében életkor (<65, illetve ≥65 év), nem, rassz, ECOG PS (0 vagy ≥1 státuszú), a tumorról érintett szervek száma, csak májmetasztázis megléte, az elsődleges tumor lokalizációja (colon vagy rectum), a karcinoembrionális antigénszint (CEA <200 µg/l vagy ≥200 µg/l) szerint értékelve egyaránt kedvezőbb kezelési hatást mutatott a Cyramza és FOLFIRI-kezelés esetében a placebo és FOLFIRI-kezeléssel szemben. A 33, előre meghatározott OS alcsoport-elemzés közül 32 esetében a HR <1,0 volt. Az egyetlen HR >1 értéket mutató alcsoport az elsővonalbeli bevacizumab-kezelés megkezdését követő TTP <3 hónap értéket mutató betegcsoport volt (HR 1,02 [95%-os CI: 0,68–1,55]). Ez az egy alcsoport volt az, melynél a betegség olyan agresszívnek volt tekinthető, hogy relatíve ellenállt az elsővonalbeli kezelésnek. Mindkét kezelési kar esetén azooknál a betegeknél, akiknél neutropeniát észleltek, a teljes túlélés medián értéke hosszabb volt, mint azoknál, akiknél nem tapasztaltak neutropeniát. Azon betegeknél, akiknél bármilyen fokú neutropeniát észleltek, az OS medián értéke nagyobb volt a ramucirumab-karon (16,1 hónap), mint a placebo-karon (12,6 hónap). Azon betegeknél, akiknél nem észleltek neutropeniát, az OS medián értéke 10,7 hónap volt mindkét karon.

11. táblázat: A hatásossági adatok összefoglalása – ITT populáció

	Cyramza és FOLFIRI n = 536	Placebo és FOLFIRI n = 536
Teljes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	13,3 (12,4–14,5)	11,7 (10,8–12,7)
Relatív házárd (95%-os CI)	0,84 (0,73–0,98)	
Stratifikált lograng p-érték	0,022	
Progressziómentes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	5,7 (5,5–6,2)	4,5 (4,2–5,4)
Relatív házárd (95%-os CI)	0,79 (0,70–0,90)	
Stratifikált lograng p-érték	<0,001	

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum

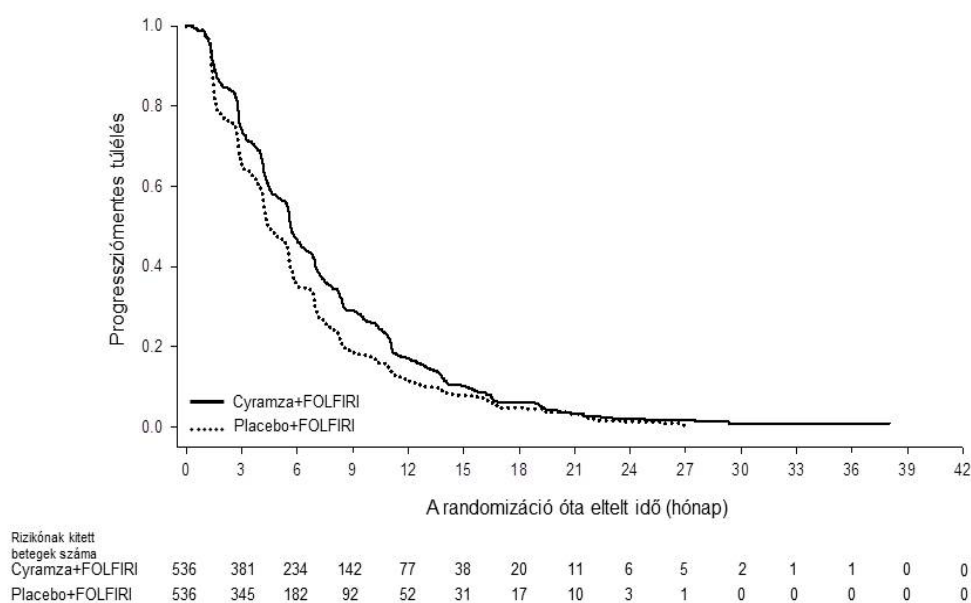
4. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a RAISE vizsgálatban: Cyramza-FOLFIRI vs. placebo-FOLFIRI



Rizikónak kitett betegek száma

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

5. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a RAISE vizsgálatban: Cyramza-FOLFIRI vs. placebo-FOLFIRI



A teljes válaszarány (ORR) a két kezelési karon hasonló volt (13,4% a ramucirumab és FOLFIRI, illetve 12,5% a placebo és FOLFIRI kombinációnál). A betegség megfékezésének aránya (komplett remisszió plusz parciális remisszió plusz stabil betegség) számszerűen magasabb volt a ramucirumab és FOLFIRI karon (74,1%), mint a placebo és FOLFIRI karon (68,8%). Az EORTC QLQ-C30 szerint mért életminőségben a ramucirumab és FOLFIRI-kezelésben részesült betegek esetében a legtöbb kategóriában átmeneti visszaesés volt megfigyelhető a placebo és FOLFIRI kezelési karhoz képest. A két kezelési kar között kevés különbséget jelentettek az első hónap után.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC)

RELAY

A RELAY egy globális, randomizált, kettős vak, III. fázisú vizsgálat volt a Cyramza plusz erlotinib kombináció összehasonlítására a placebo plusz erlotinib kombinációval szemben, amelyben 449, korábban nem kezelt, metasztázáló nem kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) szenvedő beteget 1:1 arányban randomizáltak, akiknél az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) exon 19 deléciója vagy exon 21 (L858R) aktiváló mutációja volt kimutatható a vizsgálatba való belépéskor. A beválasztásra alkalmas betegek ECOG PS pontszáma 0 vagy 1 volt. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél központi idegrendszeri metasztázis volt, vagy akiknek a kiinduláskor ismert T790M EGFR mutációja volt. Azokat a betegeket szintén kizárták a vizsgálatból, akiknél fennállt a vérzés, a cardiovascularis események magas kockázata, beleértve azokat is, akiknél bármilyen artériás thromboticus esemény fordult elő a bevonást megelőző 6 hónapban.

A demográfiai adatok és a kiindulási jellemzők kiegyensúlyozottak voltak a vizsgálati karok között. A betegek 77%-a volt ázsiai és 22%-a kaukázusi. A Cyramza plusz erlotinib kombinációval kezelt betegeknél statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak a progressziómentes túlélésben (progression-free survival, PFS) a placebo plusz erlotinib kombinációval kezelt betegekhez képest (12. táblázat). Konzisztens eredményeket figyeltek meg az alábbi alcsoportok között: exon 19 deléciók

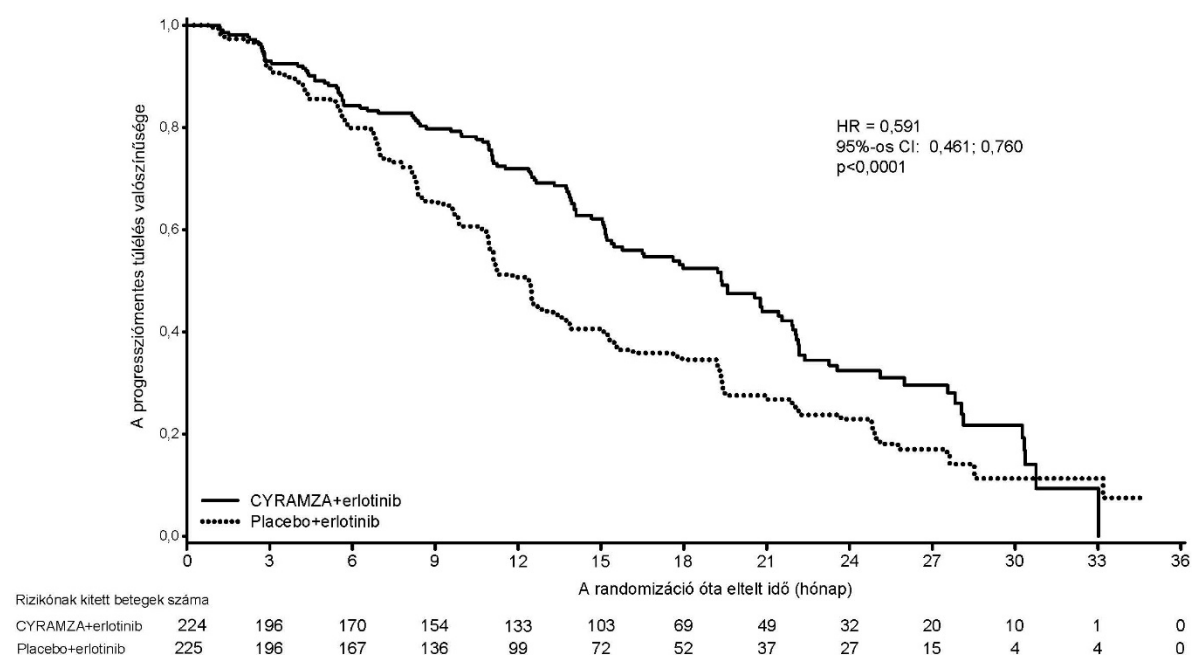
és exon 21 (L858R) szubsztitúció, életkor, rassz (kaukázusi HR: 0,618; ázsiai HR: 0,638), dohányzók és a soha nem dohányzók. A teljes túlélésre vonatkozó adatok még nem voltak elérhetők a végső PFS-elemzés idején (az adatok 17,6%-a volt elérhető). A RELAY hatásossági eredményei a 12. táblázatban és a 6. ábrán láthatóak.

12. táblázat: A RELAY hatásossági adatainak összefoglalása – Kezelnit szándékozott (intent to treat, ITT) populáció

	Cyramza és erlotinib n = 224	Placebo és erlotinib n = 225
Progressziómentes túlélés		
Események száma (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Medián – hónap (95%-os CI)	19,4 (15,38–21,55)	12,4 (10,97–13,50)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,591 (0,461–0,760)	
Stratifikált lograng p-érték	<0,0001	
Interim teljes túlélés		
Halálesetek száma (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Medián – hónap (95%-os CI)	NR	NR
Relatív hazard (95%-os CI)	0,832 (0,532–1,303)	
Stratifikált lograng p-érték	0,4209	
Objektív válaszarány (komplett remisszió + parciális remisszió)		
Arány – százalék (95%-os CI)	76 (70,8–81,9)	75 (69,0–80,3)
CR, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
PR, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
A tumorválasz időtartama		
Események száma (%)	n = 171	n = 168
Medián – hónap (95%-os CI)	101 (59,1)	128 (76,2)
Relatív hazard (95%-os CI)	18,0 (13,86–19,78)	
Nem stratifikált lograng p-érték	0,619 (0,477–0,805)	
	0,0003	

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum, NR = nem teljesült, CR = komplett remisszió, PR = parciális remisszió. Hierarachikus tesztelési módszerrel vizsgálták a teljes túlélést (OS). Az OS-t csak szignifikáns PFS esetén vizsgálták. Mindkét végpont esetén szint alatt maradt az alpha-hiba.

6. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a RELAY vizsgálatban: Cyramza-erlotinib vs. placebo-erlotinib



REVEL vizsgálat

A REVEL egy randomizált, kettős vak vizsgálat, amit a Cyramza és docetaxel, valamint a placebo és docetaxel összehasonlítására végeztek 1253, platinaalapú kemoterápia alatt vagy azt követően progrediáló, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló, laphámsejtes vagy nem-laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegnél. Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt. A betegeket 1:1 arányban randomizálták Cyramza és docetaxel (n = 628) vagy placebo és docetaxel (n = 625) kezelési csoportba. A randomizációt földrajzi régió, nem, korábbi fenntartó kezelés és ECOG performance státusz (PS) szerint stratifikálták. 21 napos ciklusok 1. napján 10 mg/ttkg Cyramza-t vagy placebót és 75 mg/m² docetaxelt adtak intravénás infúzió formájában. A kelet-ázsiai vizsgálati helyeken csökkentett, 21 naponként 60 mg/m² docetaxel dózist alkalmaztak. Azokat a betegeket, akiknél a közelmúltban súlyos pulmonális, gastrointestinalis vagy posztoperatív vérzést, bizonyítottan központi idegrendszeri haemorrhagiát, a nagy légutak vagy vérerek tumoros érintettségét, tumorban fennálló üregképződést, illetve a kórelőzményben jelentős vérzést vagy nem jól kontrollálható thromboticus betegségeket tapasztaltak, kizárták a vizsgálatból. Emellett bármilyen terápiás antikoaguláns kezelésben részesülő és/vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel vagy más thrombocytá-ellenes szerekkel krónikus kezelésben részesülő, vagy a kezeletlen, klinikailag instabil agyi/központi idegrendszeri metasztatizációkkal rendelkező betegeket is kizárták a vizsgálatból. Aszpirin legfeljebb 325 mg/nap dózisban történő alkalmazása megengedett volt (lásd 4.4 pont). Korlátozott számú (2,6%) nem fehér bőrű, leginkább fekete bőrű beteget bevontak a vizsgálatba. Ezért korlátozott mennyiségű a tapasztalat a ramucirumab és docetaxel kombinációval kapcsolatban ezeknél az előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegeknél, illetve a vesekárosodásban, cardiovascularis betegségben szenvedő és túlsúlyos betegeknél.

A betegek kiindulási demográfiai paraméterei és a betegség jellemzői általában kiegyensúlyozottak voltak a két kar között: a medián életkor 62 év volt; 67% volt a férfiak aránya; 82% fehér bőrű volt, 13% ázsiai; 32% volt 0-s ECOG performance státuszú; a betegek 73%-ánál volt nem-laphámsejtes szövettan, 26%-ánál pedig laphámsejtes. A leggyakoribb korábban alkalmazott terápia a pemetrexed (38%), a gemcitabin (25%), a taxán (24%), és a bevacicumab (14%) volt; a betegek 22%-a kapott korábban fenntartó kezelést. A docetaxel-kezelés időtartamának mediánja 14,1 hét volt a ramucirumab- és docetaxel-karon (a kapott infúziók számának mediánja 4,0), míg a placebo és docetaxel esetében 12,0 hét volt (a kapott infúziók számának mediánja 4,0).

A teljes túlélés (OS) statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza és docetaxel-kezelésben részesülő betegek esetében, a placebo- és docetaxel-kezelésben részesülőkhöz képest (HR 0,857; 95%-os CI: 0,751–0,979; p = 0,024). A túlélési idő medián értéke 1,4 hónappal nagyobb volt a Cyramza- és docetaxel-karon: 10,5 hónap, szemben a placebo- és docetaxel-karon mért 9,1 hónappal. A progressziómentes túlélés (PFS) statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza- és docetaxel-kezelésben részesülő betegek esetében, a placebo és docetaxel-kezelésben részesülőkhöz képest (HR 0,762; 95%-os CI: 0,677–0,859; p<0,001). A progressziómentes túlélési idő medián értéke 1,5 hónappal nagyobb volt a Cyramza- és docetaxel-karon: 4,5 hónap, szemben a placebo- és docetaxel-karon mért 3,0 hónappal. Az objektív válaszarány (ORR) szignifikánsan jobb volt a Cyramza- és docetaxel-kezelésben részesülő betegek esetében, a placebo- és docetaxel-kezelésben részesülőkhöz képest (22,9% vs. 13,6%, p<0,001) Az elsődleges életminőség (QoL) elemzése hasonló időtartamot mért a rosszabbodásig mindkét karon, minden Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) érték esetében.

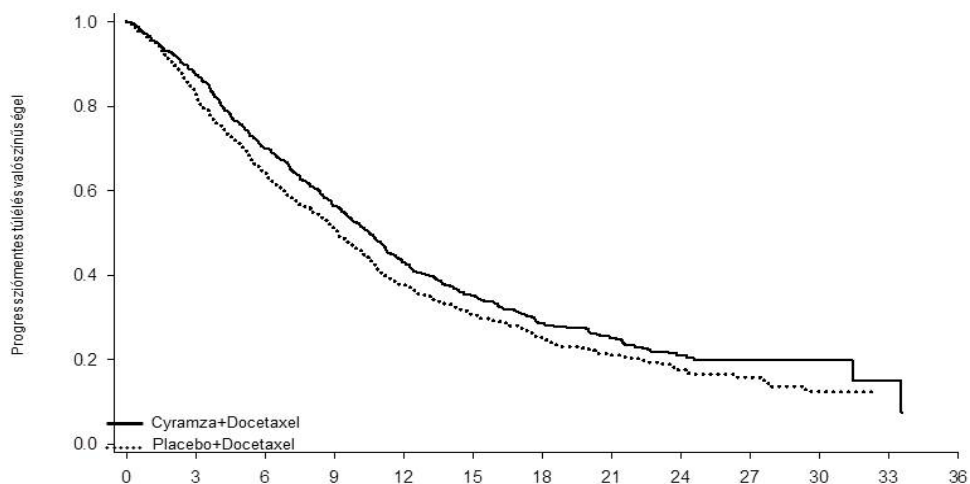
Konzisztens javulást (ramucirumab és docetaxel vs. placebo és docetaxel) figyeltek meg fontos alcsoportokban mind a PFS, mind az OS tekintetében A teljes túlélés (OS) alcsoportonkénti eredményei között a következők szerepeltek: nem-laphámsejtes szövettan (HR 0,83; 95%-os CI: 0,71–0,97; medián OS [mOS]: 11,1–9,7 hónap), illetve laphámsejtes szövettan (HR 0,88; 95%-os CI: 0,69–1,13; mOS: 9,5 vs. 8,2 hónap); korábbi fenntartó kezelésben részesült betegek (HR 0,69; 95%-os CI: 0,51–0,93; mOS: 14,4 vs. 10,4 hónap); az előző kezelés megkezdésétől számított idő <9 hónap (HR 0,75; 95%-os CI: 0,64–0,88; mOS: 9,3 vs. 7,0 hónap); 65 évesnél fiatalabb betegek (HR 0,74; 95%-os CI: 0,62–0,87; mOS: 11,3 vs. 8,9 hónap). Az előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegek platinaalapú kemoterápiát követően progrediáló betegségére adott ramucirumab- és docetaxel-kezelésnél az életkor növekedésével egyre csökkenő hatásosságot figyeltek meg (lásd 5.1 pont). A kezelés hatásosságában nem figyeltek meg különbséget a két kezelési kar között a 65 éves vagy annál idősebb betegek alcsoportja (OS HR 1,10; 95%-os CI: 0,89–1,36; medián OS [mOS]: 9,2 vs. 9,3 hónap, lásd 4.4 pont), és a korábban taxánokkal kezelt betegek (HR 0,81; 95%-os CI: 0,62–1,07; mOS 10,8 vs. 10,4 hónap) esetében, illetve azoknál, akiknél a kezelés megkezdésétől számítva 9 vagy annál több hónap eltelt (HR 0,95; 95%-os CI: 0,75–1,2; mOS: 13,7 vs. 13,3 hónap). A hatásossági eredmények a 13. táblázatban láthatók.

13. táblázat: A hatásossági adatok összefoglalása – ITT populáció

	Cyramza és docetaxel n = 628	Placebo és docetaxel n = 625
Teljes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	10,5 (9,5–11,2)	9,1 (8,4–10,0)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,857 (0,751–0,979)	
Stratifikált lograng p-érték	0,024	
Progressziómentes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	4,5 (4,2–5,4)	3,0 (2,8–3,9)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,762 (0,677–0,859)	
Stratifikált lograng p-érték	<0,001	
Objektív válaszarány (CR+PR)		
Arány – százalék (95%-os CI)	22,9 (19,7–26,4)	13,6 (11,0–16,5)
Stratifikált CMH p-érték	<0,001	

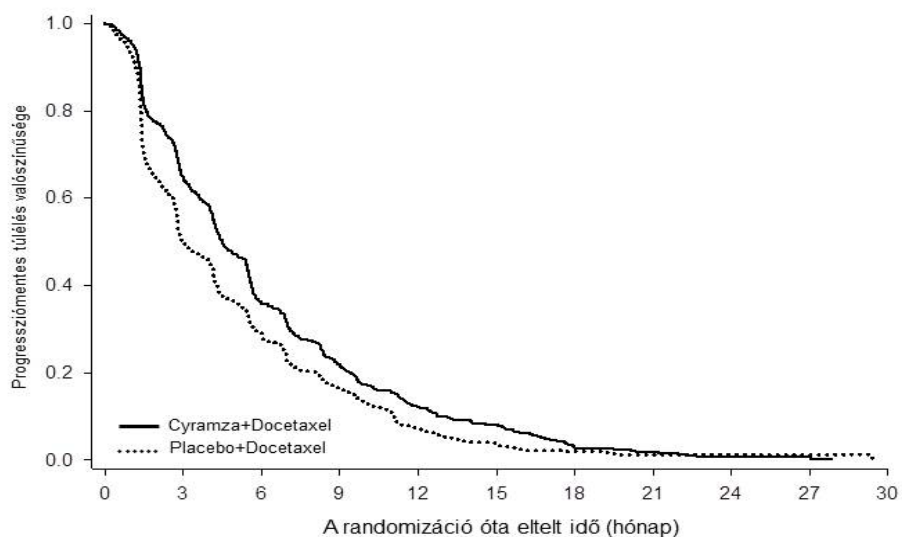
Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum, CR = komplett remisszió, PR = parciális remisszió, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

7. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a REVEL vizsgálatban: Cyramza-docetaxel vs. placebo-docetaxel



	A randomizáció óta eltelt idő (hónap)												
Rizikónak kitett betegek száma	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
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

8. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a REVEL vizsgálatban: Cyramza-docetaxel vs. placebo-docetaxel



	A randomizáció óta eltelt idő (hónap)										
Rizikónak kitett betegek száma	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Cyramza+Docetaxel	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Placebo+Docetaxel	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0

Hepatocellularis carcinoma

REACH-2

A REACH-2 egy nemzetközi, randomizált, kettős vak vizsgálat volt a Cyramza plusz BSC és a placebo plusz BSC értékelésére, amelybe (2:1 arányban) 292 hepatocellularis carcinomában (HCC) szenvedő beteget randomizáltak, akiknek a szérumban AFP szintje a vizsgálatba való belépéskor ≥ 400 ng/ml volt. A vizsgálatba bevont betegeknél vagy a betegség progressziója volt megfigyelhető a megelőző szorafenib-kezelés alatt vagy után, vagy nem tolerálták a szorafenibet. A vizsgálatban való részvételre alkalmas betegek Child Pugh A kategóriába tartoztak (pontszám < 7), a kreatinin-clearance értékük ≥ 60 ml/perc, az ECOG PS pedig 0 vagy 1 volt. A betegek ezenkívül vagy Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B stádiumba tartoztak és nem voltak alkalmasak lokoregionális terápiára, vagy BCLC C stádiumú betegek voltak. Azokat a betegeket, akiknél agyi áttétek, leptomeningialis betegség, kontrollálhatatlan gerincvelő-kompresszió volt, kórtörténetükben vagy a bevonáskor hepaticus encephalopathia vagy klinikailag jelentős ascites szerepelt, vagy a kezelést megelőző 3 hónapban súlyos varixvérzés fordult elő, illetve nagy vérzéskockázattal járó gastricus vagy oesophagealis varicositas volt jelen, kizárták a vizsgálatból. Az elsődleges végpont a teljes túlélés volt. A REACH-2 vizsgálatba való bevonáshoz szükséges emelkedett AFP-szint küszöbértékének meghatározása az előzőleg befejezett III. fázisú REACH szupportív vizsgálatban történő, előre meghatározott alcsoporthoz tartozó túlélési eredményeinek feltáró elemzése alapján történt, amelyben 565 olyan, hepatocellularis carcinomában (HCC) szenvedő beteget randomizáltak (1:1 arányban) Cyramza plusz BSC vagy placebo plusz BSC kezelésre, akiknél a betegség a megelőző szorafenib-kezelés során vagy után progrediált.

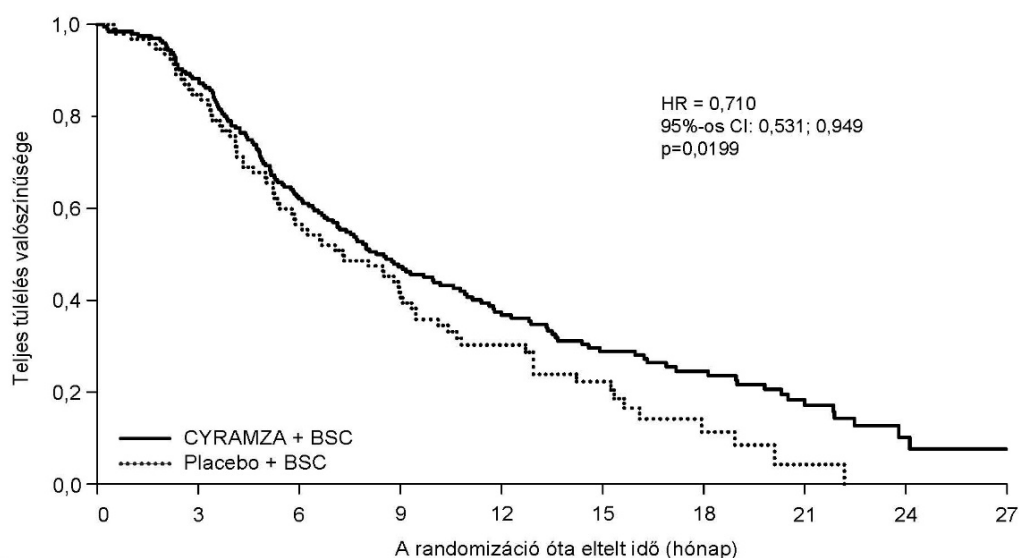
A REACH-2 vizsgálatban a betegek demográfiai adatai és a betegség jellemzői általánosságban jól kiegyensúlyozottak voltak az egyes karok között, az AFP kivételével, amely a placebo karon alacsonyabb volt. A Cyramza-kezelésben részesülő betegeknél a teljes túlélés statisztikailag szignifikánsan jobb volt a placebóval összehasonlítva (14. táblázat). A REACH-2 vizsgálatban a fő hatásossági végpontot a progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikáns javulása támasztotta alá a Cyramza-val kezelt betegeknél, a placebóval kezelt betegekhez képest. A Cyramza placebóhoz viszonyított relatív kezelési hatása (a HR alapján) általában minden alcsoporthoz konzisztens volt, beleértve az életkor, a rassz, a betegség etiológiája és a szorafenib-kezelés megszakításának oka (a betegség progressziója vs. intolerancia) szerinti alcsoporthoz. A REACH-2 vizsgálatban releváns összefüggés volt megfigyelhető a ramucirumab expozíciója és hatásossága között (lásd 5.2 pont). A REACH-2 hatásossági eredményei a 14. táblázatban és a 9. ábrán láthatóak.

14. táblázat: A REACH-2 hatásossági adatainak összefoglalása – Kezelni szándékozott (intent to treat, ITT) populáció

	Cyramza n = 197	Placebo n = 95
Teljes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	8,51 (7,00–10,58)	7,29 (5,42–9,07)
Relatív házard (95%-os CI)	0,710 (0,531–0,949)	
Stratifikált lograng p-érték	0,0199	
Progressziómentes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	2,83 (2,76–4,11)	1,61 (1,45–2,69)
Relatív házard (95%-os CI)	0,452 (0,339–0,603)	
Stratifikált lograng p-érték	$< 0,0001$	
Objektív válaszarány (CR + PR)		
ORR % (95%-os CI)	4,6 (1,7–7,5)	1,1 (0,0–3,1)
p-érték	0,1697	

Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum, CR = komplett remisszió, ORR = objektív válaszarány és PR = parciális remisszió

9. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a REACH-2 vizsgálatban: Cyramza vs. placebo



Rizikónak kitett betegek száma:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
CYRAMZA + BSC	197	172	121	87	56	37	26	14	4	0
Placebo + BSC	95	76	50	36	19	12	4	1	0	0

≥2 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance státuszt (PS) elért betegek
Azokat a betegeket minden indikáció esetén kizárták a pivotális vizsgálatokból, akiknek az ECOG pontszáma 2 vagy afeletti volt, ezért a Cyramza biztonságossága és hatásossága ebben a betegcsoportban nem ismert.

Immunogenitás

A betegeknél két III. fázisú vizsgálatban (RAINBOW és REGARD) gyógyszerellenes antitestek (anti-drug antibody, ADA) jelenlétét vizsgálták számos időpontban. 956 beteg, 527 ramucirumabbal és 429 placebóval kezelt beteg mintáját elemezték. A ramucirumabbal kezelt betegek közül 11-nél (2,2%), míg a kontrollcsoport betegei közül kettőnél (0,5%) alakult ki ADA. Egyik beteg sem észlelt infúzió beadásával kapcsolatos reakciót (IRR), akinél ADA-t lehetett kimutatni. Egy betegnél sem alakultak ki neutralizáló antitestek a ramucirumabbal szemben. A rendelkezésre álló adatok elégtelenek annak megítélésére, hogy az ADA milyen hatással van a ramucirumab hatásosságára vagy biztonságosságára.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Cyramza vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyomor-adenocarcinómában, a vastagbél vagy a végbél adenocarcinómájában, tüdőcarcinómában, illetve májcarcinómában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

A monoterápiában alkalmazott ramucirumab biztonságosságát és farmakokinetikáját az I4T-MC-JVDA, egy multicentrikus, nyílt, I. fázisú vizsgálatban értékelték 1–21 éves gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtt betegeknél a II. fázis ajánlott dózisának (recommended phase 2 dose, RP2D) meghatározása érdekében. A vizsgálat 2 részből állt. A vizsgálat A részében a ramucirumabot 8 mg/ttkg vagy 12 mg/ttkg dózisban alkalmazták intravénásan, 60 perc alatt, 2 hetente 23, recidiváló vagy refrakter nem központi idegrendszeri daganatban szenvedő betegnél. A maximálisan tolerálható

dózist nem érték el. Az RP2D értékét a kéthetente történő alkalmazáskor 12 mg/ttkg-ban határozták meg. A vizsgálat B részében a ramucirumabot RP2D-ben alkalmazták 6, relapszusban levő vagy refrakter központi idegrendszeri daganatban szenvedő betegnél a tolerálhatóság értékelésére ebben a populációban. Sem az A, sem a B részben nem figyeltek meg tumorválaszt.

A gemcitabinnal és docetaxellel kombinációban alkalmazott ramucirumab hatásosságát és biztonságosságát az önmagában adott gemcitabinhoz és docetaxelhez képest a J1S-MC-JV02 (JV02) randomizált, multicentrikus, globális, II. fázisú vizsgálatban értékelték 23, 36 hónapos–29 éves gyermek, serdülő és fiatal felnőtt korú, relabált, recidív vagy progrediáló sinovialis sarcomában (SS) szenvedő betegnél. A randomizációt (2:1) a relapszuskor fennálló stádium (metasztázáló betegség vs. lokálisan előrehaladott betegség) szerint stratifikálták. A vizsgálatot az elsődleges PFS-végpont formális kiértékelése nélkül fejezték be, mivel az eredménytelenségre vonatkozó időközi analízis során a JV02 nem érte el az előre meghatározott 60%-os konfidenciaszintet a kezelés szuperioritása tekintetében (a PFS HR kevesebb mint 1 a sinovialis sarcoma esetén). A vizsgálati karon egy parciális remisszió volt, illetve komplett remisszió nem volt. A kontroll karon sem komplett, sem parciális remisszió nem volt megfigyelhető.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A kéthetente alkalmazott 8 mg/ttkg kezelési rendet követően a ramucirumab C_{\min} érték mértani átlaga a ramucirumab monoterápia negyedik és hetedik dózisának alkalmazása előtt előrehaladott gyomorcarcinomában szenvedő betegek szérumban 49,5 $\mu\text{g/ml}$ (tartomány: 6,3–228 $\mu\text{g/ml}$), illetve 74,4 $\mu\text{g/ml}$ (tartomány: 13,8–234 $\mu\text{g/ml}$) volt. A ramucirumab C_{\min} érték mértani átlaga a ramucirumab második, negyedik és hetedik dózisának alkalmazása előtt hepatocellularis carcinomában szenvedő betegek szérumban 23,5 $\mu\text{g/ml}$ (tartomány: 2,9–76,5 $\mu\text{g/ml}$), 44,1 $\mu\text{g/ml}$ (tartomány: 4,2–137 $\mu\text{g/ml}$), illetve 60,2 $\mu\text{g/ml}$ (tartomány: 18,3–123 $\mu\text{g/ml}$) volt.

Az mCRC-ben szenvedő betegeknél kéthetente alkalmazott, FOLFIRI-vel kombinációban adott 8 mg/ttkg dózisú kezeléssel a szérumban ramucirumab C_{\min} mértani átlaga 46,3 $\mu\text{g/ml}$ (67,7–119 $\mu\text{g/ml}$ tartományban) volt a harmadik, és 65,1 $\mu\text{g/ml}$ (14,5–205 $\mu\text{g/ml}$ tartományban) az ötödik dózis alkalmazása előtt.

Az NSCLC-ben szenvedő betegeknél három hetente alkalmazott, docetaxellel kombinációban adott 10 mg/ttkg dózisú kezeléssel a szérumban ramucirumab C_{\min} mértani átlaga 28,3 $\mu\text{g/ml}$ (2,5–108 $\mu\text{g/ml}$ tartományban) volt a harmadik, és 38,4 $\mu\text{g/ml}$ (3,1–128 $\mu\text{g/ml}$ tartományban) az ötödik dózis alkalmazása előtt.

Az NSCLC-ben szenvedő betegeknél kéthetente alkalmazott, erlotinibbel kombinációban adott 10 mg/ttkg dózisú kezeléssel a szérumban ramucirumab C_{\min} mértani átlaga 68,5 $\mu\text{g/ml}$ (20,3–142 $\mu\text{g/ml}$ tartományban) volt a negyedik, és 85,7 $\mu\text{g/ml}$ (36,0–197 $\mu\text{g/ml}$ tartományban) a hetedik dózis alkalmazása előtt.

Felszívódás

A Cynamza-t intravénás infúzióként alkalmazzák. Nem végeztek vizsgálatokat más alkalmazási móddal.

Eloszlás

A populációs farmakokinetikai megközelítés (PopPK) alapján a ramucirumab átlagos (variációs együttható % [CV%]) dinamikus egyensúlyi eloszlási térfogata 5,4 l (15%) volt.

Biotranszformáció

A ramucirumab metabolizmusát nem vizsgálták. Az antitestek szintje alapvetően katabolizmussal csökken.

Elimináció

A PopPK alapján a ramucirumab átlagos (CV%) clearance-e 0,015 l/óra (30%) és az átlagos felezési ideje 14 nap (20%) volt.

Idő- és dózisfüggés

A ramucirumab farmakokinetikájában nem volt egyértelmű eltérés a dózis arányosságtól 6 mg/ttkg és 20 mg/ttkg között. A ramucirumab 1,5-szeres akkumulációs arányát lehetett megfigyelni, ha kéthetente adagolták. A PopPK modellel végzett szimulációk alapján az egyensúlyi eloszlás a hatodik dózis beadásáig alakul ki.

Idősek

A PopPK alapján nem volt különbség a ≥ 65 éves betegek ramucirumab expozícióját illetően, a 65 év alattiakéval összehasonlítva.

Vesekárosodás

Nem végeztek külön vizsgálatokat annak értékelésére, hogy a vesekárosodásnak milyen hatása van a ramucirumab farmakokinetikájára. A PopPK alapján a ramucirumab-expozíció enyhe (kreatinin-clearance [CrCl] ≥ 60 – <90 ml/perc), közepesen súlyos (CrCl ≥ 30 – <60 ml/perc) vagy súlyos (CrCl 15–29 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt a normál veseműködésű (CrCl ≥ 90 ml/perc) betegekéhez viszonyítva.

Májkárosodás

Nem végeztek külön vizsgálatokat annak értékelésére, hogy a májkárosodásnak milyen hatása van a ramucirumab farmakokinetikájára. A PopPK alapján a ramucirumab-expozíció enyhe májkárosodásban (az összbilirubin a normálérték felső határának (ULN) $>1,0$ – $1,5$ -szerese és bármilyen GOT-érték vagy az összbilirubin a normálérték felső határának $\leq 1,0$ -szerese és a GOT $>ULN$) vagy közepesen súlyos májkárosodásban (az összbilirubin a normálérték felső határának $>1,5$ – $3,0$ -szorosa és bármilyen GOT-érték) szenvedő betegeknél hasonló volt, mint a normál májműködésű betegeknél (az összbilirubin és a GOT $\leq ULN$). A ramucirumabbal nem végeztek vizsgálatot súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (az összbilirubin a normál érték felső határának $>3,0$ -szorosa és bármilyen GOT-érték).

Gyermekek és serdülők

A ramucirumab expozíciója refrakter szolid tumorban (beleértve a központi idegrendszeri daganatokat) szenvedő gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtt betegeknél (>12 hónapos gyermekek és <21 évesek) 8 mg/ttkg vagy 12 mg/ttkg egyszeri vagy többszörös dózist követően hasonló volt a felnőtt betegeknél elért expozícióhoz. Továbbá a 12 mg/ttkg-os dózist követő ramucirumab-expozíció hasonló volt a 12 hónaposnál idősebb és 21 évesnél fiatalabb korosztályban.

Egyéb különleges betegcsoportok

A PopPK alapján a következő kovariánsok nem befolyásolták a ramucirumab eloszlását: életkor, nem, rassz, albuminszint. Ezek és az egyéb vizsgált tényezők $<20\%$ -ban voltak hatással a ramucirumab eloszlására. A testtömeg a ramucirumab farmakokinetikája tekintetében jelentős kovariánsnak tekintendő, amely alátámasztja a testtömeg alapján történő adagolást.

Expozíció–válasz–összefüggések

Hatásosság

Az expozíció–válasz-elemzések azt igazolták, hogy a ramucirumab hatásossága minden pivotális vizsgálatban korrelációt mutatott a ramucirumab-expozícióval. A hatásosság, amit az OS javulásával mértek, összefüggést mutatott a növekvő ramucirumab-expozíciós tartománnyal, amit kéthetente adott 8 mg/ttkg, illetve három hetente adott 10 mg/ttkg ramucirumabbal értek el. A PFS javulása szintén összefüggést mutatott a ramucirumab expozíciójával előrehaladott gyomorcarcinómában, nem kissejtes tüdőcarcinómában a betegség progressziójában platinaalapú kemoterápiát követően és metasztatizáló colorectalis carcinómában.

A REACH-2 vizsgálatban releváns összefüggés volt megfigyelhető a ramucirumab expozíciója és hatásossága között, ami azt mutatta, hogy csak a medián feletti expozíciójú betegeknél volt tapasztalható a teljes túlélés javulása a placebohoz képest; az expozíció és a hatásosság között ez az összefüggés megmaradt a prognosztikai faktorokhoz való igazítás után is. A kezelés PFS-re gyakorolt hatását a 2 hetente 8 mg/ttkg ramucirumab-dózis hatására kialakult valamennyi expozíciós szintnél megfigyelték. Ilyen összefüggést a RELAY vizsgálatban nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén 2 hetente 10 mg/ttkg ramucirumab plusz erlotinib alkalmazása mellett nem figyeltek meg.

Biztonságosság

A RAINBOW vizsgálat során a 3. vagy annál nagyobb fokú magas vérnyomás, neutropenia és leukopenia gyakorisága nőtt a magasabb ramucirumab-expozícióval.

A RAISE vizsgálat során a 3. vagy annál nagyobb fokú neutropenia gyakorisága nőtt a magasabb ramucirumab-expozícióval.

A RELAY vizsgálatban nem állapítottak meg összefüggést az expozíció és a biztonságosság között a kiválasztott biztonságossági végpontok vonatkozásában, ideértve a 3. vagy annál nagyobb fokú hypertoniát, hasmenést, proteinuriát és a dermatitis acneiformist.

A REVEL vizsgálatban a 3. vagy annál nagyobb fokú lázas neutropenia és magas vérnyomás gyakorisága nőtt a magasabb ramucirumab-expozícióval.

A REACH-2 és REACH vizsgálatok összevont adatai alapján (≥ 400 ng/ml alfa-fötóprotein szintű betegek) a 3. vagy annál nagyobb fokú hypertonia gyakorisága a magasabb ramucirumab-expozícióval nőtt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek állatkísérleteket a ramucirumab lehetséges karcinogenitásának és genotoxicitásának vizsgálatára.

Makákó májmokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokkal a következő célszerveket azonosították: vese (glomerulonephritis), csont (az epiphysis növekedési zóna megvastagodása és kóros enchondralis csontosodása) és női nemi szervek (a petefészek és a méh csökkent tömege). Minimális fokú gyulladást és/vagy mononukleáris sejtes infiltrációt lehetett látni számos szervben.

Nem végeztek reprodukív toxicitási vizsgálatokat a ramucirumabbal, azonban az állatmodellek összefüggést mutatnak az angiogenezis, a VEGF és a VEGFR-2 és a női termékenység, az embryofoetalis és a postnatalis fejlődés kritikus lépései között. A ramucirumab hatásmechanizmusa alapján valószínű, hogy a ramucirumab állatoknál gátolja az angiogenezist, és mellékhatásokat okozhat a termékenység (ovuláció), a placenta és a magzat kialakulása, illetve a postnatalis fejlődés során.

A ramucirumab egyszeri dózisa nem gátolta a sebgyógyulást májmoknál, teljes vastagságú incíziós modellt alkalmazva.

6 GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-monoklorid
nátrium-klorid
glicin (E640)
poliszorbát 80 (E433)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Cyramza egyidejűleg nem adható és nem keverhető dextróz oldattal.
Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Hígítást követően

Utasítás szerint elkészítve, a Cyramza infúziós oldat nem tartalmaz antimikrobiális hatású tartósítószeret.

A Cyramza kémiai és fizikai alkalmazás közbeni stabilitása 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatban 2 °C–8 °C-on 24 óra vagy 25 °C-on 4 óra. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és a felhasználást megelőző körülményekért a felhasználó a felelős. Ez alapvetően 2 °C–8 °C-on nem lehet hosszabb, mint 24 óra, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és igazoltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml oldat injekciós üvegben (I. típusú üveg) klórbutil gumidugóval, alumínium fóliával és polipropilén védőkupakkal.

50 ml oldat injekciós üvegben (I. típusú üveg) klórbutil gumidugóval, alumínium fóliával és polipropilén védőkupakkal.

1 db 10 ml oldatot tartalmazó injekciós üveget tartalmazó doboz.

2 db 10 ml oldatot tartalmazó injekciós üveget tartalmazó doboz.

1 db 50 ml oldatot tartalmazó injekciós üveget tartalmazó doboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ne rázza fel az injekciós üveget.

Az infúziós oldatot aseptikus módon készítse el, ezzel biztosítva a kész oldat sterilitását.

Minden injekciós üveg csak egyszeri alkalmazásra javasolt. Vizsgálja meg az injekciós üveg tartalmát, tartalmaz-e szilárd részecskéket, vagy elszíneződött-e az oldat (a koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménynek tisztának-kismértékben opaleszkálónak és színtelennek-halványárgának kell lennie, látható részecskék nélkül) a hígítás előtt. Ha szilárd részecskék vagy az oldat elszíneződése észlelhető, az injekciós üveget ki kell dobni.

Számítsa ki az infúziós oldat elkészítéséhez szükséges ramucirumab dózist és térfogatát. Az injekciós üvegek 100 mg vagy 500 mg ramucirumabot tartalmaznak 10 mg/ml oldatként. Kizárólag 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót használjon a hígításhoz.

Előretöltött intravénás infúziós tartály alkalmazása esetén

A ramucirumab számított térfogata alapján távolítsa el a megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót az előretöltött 250 ml-es intravénás infúziós tartályból. Aseptikus módon tegye a kiszámított térfogatú ramucirumabot az intravénás infúziós tartályba. Az infúzió végső össztérfogatának 250 ml-nek kell lennie a tartályban. Az infúziós tartályt óvatosan meg kell forgatni, hogy biztosítva legyen a megfelelő elegyítés. Az infúziós oldat nem fagyasztható! Nem szabad felrázni! Nem szabad hígítani más oldattal vagy infúzióként egyidejűleg beadni más elektrolit oldattal vagy gyógyszerrel.

Üres intravénás infúziós tartály alkalmazása esetén

Aseptikus módon tegye a kiszámított térfogatú ramucirumabot egy üres intravénás infúziós tartályba. Adjon megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót a tartályba, hogy az össztérfogat 250 ml legyen. Az infúziós tartályt óvatosan meg kell forgatni, hogy biztosítva legyen a megfelelő elegyítés. Az infúziós oldat nem fagyasztható! Nem szabad felrázni! Nem szabad hígítani más oldattal vagy infúzióként egyidejűleg beadni más elektrolit oldattal vagy gyógyszerrel.

A parenterális gyógyszereket alkalmazás előtt meg kell vizsgálni, hogy tartalmaznak-e szilárd részecskéket. Ha szilárd részecskék láthatóak, az infúziós oldatot ki kell dobni.

Semmisítse meg a ramucirumab fel nem használt részét, ami az injekciós üvegben maradt, mivel a készítmény nem tartalmaz antimikrobiális hatású tartósítószerrel.

Infúziós pumpával kell beadni. Az infúziót külön, 0,22 mikronos fehérjeszűrővel ellátott infúziós szereléssel kell használni, és az infúzió végén a szerelést át kell öblíteni 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/957/001-003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. december 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. szeptember 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

Eli Lilly S.A.
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Franciaország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciadátumok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - 10 ml injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cyramza 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
ramucirumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml koncentrátum 10 mg ramucirumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-monoklorid, nátrium-klorid, glicin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

100 mg/10 ml
1 injekciós üveg
2 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás használatra hígítást követően.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem szabad felrázni!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/957/001 - 1 db 10 ml-es injekciós üveg

EU/1/14/957/002 - 2 db 10 ml-es injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE - 10 ml injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cyramza 10 mg/ml steril koncentrátum
ramucirumab
Iv. használatra hígítást követően.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - 50 ml injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cyramza 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
ramucirumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml koncentrátum 10 mg ramucirumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-monoklorid, nátrium-klorid, glicin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

500 mg/50 ml
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás használatra hígítást követően.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem szabad felrázni!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/957/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE - 50 ml injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cyramza 10 mg/ml steril koncentrátum
ramucirumab
Iv. használatra hígítást követően.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 mg/50 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Cyramza 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz ramucirumab

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cyramza és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cyramza alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Cyramza-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cyramza-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Cyramza és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cyramza egy daganat kezelésére alkalmazott gyógyszer, ramucirumab hatóanyagot tartalmaz, ami egy monoklonális antitest. Ez egy speciális fehérje, amely felismeri az erekben található, „VEGF-receptor 2” nevű másik fehérjét, és kötődik hozzá. Ez a receptor szükséges az új erek kifejlődéséhez. A daganat növekedéséhez szükséges új erek kifejlődése. A „VEGF-receptor 2”-hoz való kötődés és annak gátlása révén a gyógyszer elvágja a daganatsejtek vérellátását.

A Cyramza-t paklitaxellel, egy másik daganatellenes szerrel kombinációban adják előrehaladott gyomorrákban (vagy a nyelőcső és gyomor közötti átmenet daganatában) szenvedő felnőtteknek, akiknek a betegsége tovább romlott daganatellenes kezelés után.

A Cyramza előrehaladott gyomorrákban (vagy a nyelőcső és gyomor közötti átmenet daganatában) szenvedő felnőttek kezelésére szolgál, akiknek a betegsége tovább romlott a daganatellenes kezelés után, és akiknél a paklitaxellel kombinált Cyramza-kezelés nem alkalmazható.

A Cyramza előrehaladott vastagbél- vagy végbélrákban szenvedő felnőttek kezelésére szolgál más gyógyszerekkel, 5-fluorouracil, folinsav és irinotekán hatóanyagot tartalmazó, úgynevezett „FOLFIRI kemoterápiával” együttesen alkalmazva.

A Cyramza-t erlotinibbel, egy másik daganatellenes szerrel kombinációban első kezelésként alkalmazzák előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban szenvedő felnőtt betegeknek, ha a daganatsejteknek meghatározott elváltozásai (mutációi) vannak az epidermális növekedési faktor receptor génben.

A Cyramza-t docetaxellel, egy másik daganatellenes szerrel kombinációban adják előrehaladott tüdőrákban szenvedő felnőtteknek, akiknek a betegsége tovább romlott daganatellenes kezelés után.

A Cyramza előrehaladott vagy műtéttel el nem távolítható májdaganatban szenvedő felnőttek kezelésére szolgál, akiknek a betegségét előzőleg egy másik daganatellenes gyógyszerrel (szorafenib) kezelték, és akiknek egy bizonyos fehérje (alfa-fötöproteín) vérszintje megnövekedett.

2. Tudnivalók a Cyramza alkalmazása előtt

Nem kaphat Cyramza-t:

- ha allergiás a ramucirumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha a röntgenvizsgálat a tüdődaganatban üreget vagy lyukat igazol, vagy ha a tüdődaganat közel van a nagy erekhez.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Cyramza alkalmazása **előtt** beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- olyan betegségben szenved, amely fokozhatja a vérzés kockázatát. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amely fokozhatja a vérzés kockázatát vagy befolyásolja a véralvadási képességet. Ilyen esetekben a kezelőorvosa rutin vérvizsgálatokat fog végezni a vérzés kockázatának ellenőrzésére.
- Önnek májdaganata van és korábban a nyelőcsőben lévő megnagyobbodott vénák vérzése vagy a vért a bélből és a lépből a májba szállító, portális vénában kialakuló magas nyomás fordult elő.
- Önnek tüdőrákja van és a közelmúltban tüdővérzése volt (élénkpiros vért köhögött fel), vagy rendszeresen szed nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszereket, illetve a véralvadásra ható gyógyszereket.
- magas a vérnyomása. A Cyramza növelheti a magas vérnyomás gyakoriságát. A kezelőorvosa gondoskodik arról, hogyha már előzőleg magas a vérnyomása, azt a Cyramza adása előtt megfelelően beállítsák. A kezelőorvosa ellenőrizni fogja a vérnyomását, és szükség szerint módosítja a vérnyomáscsökkentő gyógyszereit a Cyramza-kezelés alatt. A Cyramza-kezelést esetleg átmenetileg fel kell függeszteni, amíg a magas vérnyomást gyógyszerekkel csökkentik, vagy végleg le kell állítani, ha nem lehet megfelelően uralni.
- aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van, vagy volt;
- tervezett műtété lesz, nemrégiben műtéten esett át vagy műtét után rosszul gyógyul a sebe. A Cyramza fokozhatja a sebgyógyulási zavarok kockázatát. Nem kaphat Cyramza-t legalább 4 héttel a tervezett műtét előtt, és a kezelőorvosa fogja eldönteni, mikor lehet ismét elkezdni a kezelést. Ha a kezelés során rosszul gyógyuló sebe van, a Cyramza adagolását leállítják, amíg a seb teljesen meggyógyul.
- súlyos májbetegsége (májzsugor-„,cirrózis”) és ezzel összefüggő betegsége van, mint pl. nagy mennyiségű folyadékgyülem a hasában („aszцитез”). A kezelőorvosa megbeszéli Önnel, ha a kezelés lehetséges előnyei felülmúlják az Önnél fennálló lehetséges kockázatokat. Ha Önnek májdaganata van, akkor kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a krónikus májbetegséggel összefüggő zavartság és/vagy tájékozódási zavar (dezorientáltság) jeleit és tüneteit, és le fogja állítani a Cyramza-kezelést, ha ezek a jelek és tünetek jelentkeznek.
- súlyos vesebetegsége van. Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a Cyramza alkalmazásáról súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegeknél.

Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak bármelyike fennáll Önnél (vagy bizonytalan valamiben), a Cyramza-kezelés **során vagy bármikor azt követően**:

- **Vérrög zárja el az ütőereit** („artériás tromboembóliás esemény”):
A Cyramza vérrögök kialakulásához vezethet az ütőereiben. Az ütőerekben lévő vérrögök súlyos kórképekhez vezethetnek, beleértve a szívvrohamot vagy a szélütést is. A szívvroham tünetei lehetnek a mellkasi fájdalom vagy nyomásérzés. A szélütés tünetei közé tartozhatnak a

kar, láb és arc hirtelen kialakuló zsibbadása vagy gyengesége, zavartság, a beszéd vagy mások megértésének nehézsége, hirtelen jelentkező járási nehezítettség vagy egyensúly- illetve koordinációs zavar vagy hirtelen jelentkező szédülés. A Cyramza adását végleg leállítják, ha az ütőereiben vérrög képződik.

- **Bélfal átllyukadása** („emésztőrendszeri perforáció”): A Cyramza fokozhatja a bélfal átllyukadásának a kockázatát. A tünetek közé tartozhat az erős hasi fájdalom, hányinger (hányás), láz vagy hidegrázás. A Cyramza adását végleg leállítják, ha Önnél a bélfal kilyukad.
- **Súlyos vérzés:** A Cyramza fokozhatja a súlyos vérzés kockázatát. A tünetek közé tartozhat az extrém fokú fáradtság, gyengeség, szédülés vagy a széklet színének megváltozása. A Cyramza adását végleg leállítják, ha súlyos vérzést észlel.
- **Infúzió beadásával kapcsolatos reakciók:** Infúzió beadásával kapcsolatos reakciók jelentkezhetnek a kezelés során, mivel a Cyramza-t vénás cseppinfúzióként adják (lásd 3. pont). A kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja, hogy jelentkezik-e mellékhatás az infúzió során. A tünetek közé tartozhat a fokozott izomfeszülés, hátfájás, mellkasi fájdalom és/vagy nyomásérzés, hidegrázás, kipirulás, nehézlégzés, sípoló légzés, és a kéz vagy a láb zsibbadása. Súlyos esetekben a légutak szűkülete miatt kialakuló légzési elégtelenség, szapora szívverés és ájulásérzés is lehet a tünet. A Cyramza adását végleg leállítják, ha súlyos infúzió beadásával kapcsolatos reakciót észlel.
- **Az agyműködést érintő ritka, de súlyos kórkép,** az úgynevezett reverzibilis poszterior encefalopátia szindróma vagy PRES. A Cyramza fokozhatja a kóros állapot kialakulásának kockázatát. A tünetek lehetnek: görcsroham, fejfájás, hányinger, hányás, vakság, illetve a tudatzavar, magas vérnyomással vagy anélkül. A Cyramza adását leállítják, ha ez az állapot kialakul Önnél.
- **Szívelégtelenség:** A Cyramza, kemoterápiával vagy erlotinibbel kombinációban adva, fokozhatja a szívelégtelenség kockázatát. A tünetek közé tartozhat a gyengeség és a fáradtság, a duzzanat, valamint a folyadékgyülem a tüdőben, ami légszomjat okozhat. A tüneteit kivizsgálják, és akár a Cyramza-kezelés felfüggesztését is fontolóra vehetik.
- **Kóros csőszerű összeköttetések vagy járatok a testben** (sipolyok - „fisztulák”): A Cyramza fokozza a kóros csőszerű összeköttetések vagy járatok kialakulásának kockázatát a testben a belső szervek és a bőr, illetve egyéb szövetek között. A Cyramza adását végleg leállítják, ha Önnél sipoly alakul ki.
- **Kóros vizeletvizsgálati eredmény** („fehérjevizelés”): A Cyramza megnövelheti a vizeletben lévő kóros fehérjeszint kialakulásának vagy annak rosszabbodásának kockázatát. Lehetséges, hogy átmenetileg szükségessé válik a Cyramza-kezelés felfüggesztése, amíg a vizelet fehérjeszintje nem csökken, majd alacsonyabb adaggal újra kezdik a kezelést, vagy véglegesen leállítják, ha a vizelet fehérjeszintje nem csökken elégséges mértékben.
- **Szájnyálkahártya-gyulladás** („sztomatitisz”): A Cyramza a kemoterápiával való kombinációban adva megnövelheti a szájnyálkahártya-gyulladás kialakulásának kockázatát. A tünetek közé tartozhat: égő érzés a szájüregben, kifelégyesedés, hólyagképződés vagy duzzanat. Kezelőorvosa kezelést írhat elő a tünetek enyhítésére.
- **Láz vagy fertőzés:** A kezelés során felléphet Önnél 38 °C-ot elérő vagy azt meghaladó láz (mivel Önnek a normálisnál alacsonyabb fehérvérsejtszáma lehet, ami gyakran előfordul). A tünetek között lehet verejtékezés vagy a fertőzés más jelei, mint például fejfájás, végtagfájdalom vagy étvágycsökkenés. A fertőzés (szepszis) súlyos lehet és halálhoz is vezethet.
- **Idős, tüdőrákos betegek:** Kezelőorvosa gondos mérlegeléssel kiválasztja az Ön számára legmegfelelőbb kezelést.

Gyermekek és serdülők

A Cyramza-t nem szabad 18 évesnél fiatalabb betegeknek adni, mivel nem áll rendelkezésre információ az alkalmazásáról ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Cyramza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénynélküli gyógyszereket és a gyógynövény készítményeket.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával. Kerülje el a teherbeesést, miközben ezt a gyógyszert kapja, és a Cyramza utolsó adagja után legalább 3 hónapig. Beszélje meg kezelőorvosával az Ön számára legalkalmasabb fogamzásgátlási módszert.

Mivel a Cyramza az új erek kialakulását gátolja, csökkenhet annak a valószínűsége, hogy Ön teherbe esik vagy a terhesség megmarad. A gyógyszer károsíthatja a magzatot is. Ez a gyógyszer nem alkalmazható terhesség alatt. Ha a Cyramza-kezelés alatt teherbe esik, a kezelőorvosa megbeszéli Önnel, ha a kezelés előnye Önre nézve nagyobb, mint bármilyen lehetséges kockázat a magzatra nézve.

Nem ismert, hogy a gyógyszer átjut-e az anyatejbe, és hatással lehet a szoptatott csecsemőre. Ezért Ön nem szoptathatja a csecsemőjét a Cyramza alkalmazásának ideje alatt és legalább 3 hónapig az utolsó adagot követően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cyramza nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a koncentráció- vagy reakcióképességét befolyásoló tüneteket észlel, javasolt a hatás megszűnéséig a gépjárművezetés vagy a gépkezelés mellőzése.

A Cyramza nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer körülbelül 85 mg nátriumot tartalmaz 50 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként, ami megfelel az ajánlott maximális napi nátriumbevitel körülbelül 4%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a Cyramza-t?

Ezt a daganatellenes kezelést a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek.

Az adagolás és az alkalmazás gyakorisága

A betegsége kezeléséhez szükséges Cyramza pontos mennyiségét kezelőorvosa vagy a kórházi gyógyszerész számolja ki az Ön testtömege alapján.

A Cyramza ajánlott adagja gyomorrák, előrehaladott vastagbél- vagy végbélrák, illetve a májdaganat kezelésére 8 mg testtömegkilogrammonként, 2 hetente egyszer.

A Cyramza ajánlott adagja tüdőrák kezelésére 10 mg testtömegkilogrammonként 2 hetente egyszer, ha erlotinibbel kombinációban alkalmazzák, vagy 3 hetente egyszer, ha docetaxellel kombinációban alkalmazzák.

Az adni tervezett infúziók száma attól függ, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre. Ezt a kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel.

Előkészítés (prémedikáció)

A Cyramza beadása előtt kaphat egy másik gyógyszert, amellyel csökkentik az infúzió beadásával kapcsolatos reakció kockázatát. Ha a Cyramza-kezelés során infúzió beadásával kapcsolatos reakciót észlel, a jövőben minden infúzió előtt kap gyógyszert.

Az adag módosításai

Mindegyik infúzió során a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja, hogy jelentkeznek-e mellékhatás.

Ha a kezelés során infúzió beadásával kapcsolatos reakciót észlel, az infúzió beadásának időtartamát megnyújtják az adott infúzió hátralevő részére és a soron következő valamennyi infúzió során.

A vizeletében található fehérje mennyiségét rendszeresen ellenőrizni fogják a kezelés során. A mért fehérjeszinttől függően, a Cyramza adását átmenetileg megszakíthatják. Ha a vizeletben a fehérje mennyisége egy meghatározott szintre csökken, a kezelést újra el lehet kezdeni egy alacsonyabb adaggal.

Alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Cyramza egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (úgynevezett „steril koncentrátum”). A kórházi gyógyszerész, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy az orvos hígítja fel az injekciós üveg tartalmát 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal használat előtt. Ezt a gyógyszert cseppinfúzióként adják, kb. 60 percen keresztül.

A Cyramza-kezelést átmenetileg felfüggesztik, ha:

- magas lesz a vérnyomása, amíg azt vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel be nem állítják;
- sebgyógyulási zavar alakul ki, amíg a seb be nem gyógyul;
- tervezett műtét előtt, négy héttel a műtét előtt.

A Cyramza-kezelést végleg leállítják, ha:

- az ütőereiben vérrög képződik;
- a bélfala kilyukad;
- súlyos vérzést észlel;
- súlyos infúzió beadásával kapcsolatos reakciót észlel;
- magas vérnyomás alakul ki, amit nem lehet gyógyszeresen kezelni;
- egy bizonyos mennyiségnél több fehérjét ürít a vizeletével vagy súlyos vesebetegség (nefrózis szindróma) alakul ki;
- kóros csőszerű összeköttetések vagy járatok alakulnak ki a testében a belső szervek és a bőr, illetve egyéb szövetek között (sipoly);
- a krónikus májbetegség következtében zavartság és/vagy tájékozódási zavar (dezorientáltság) alakul ki;
- romlik a veseműködés (a májelégtelenség következtében).

Ha a Cyramza-t paklitaxellel vagy docetaxellel kombinációban kapja

A paklitaxelt és a docetaxelt is vénás cseppinfúzióként adják, kb. 60 percen keresztül. Ha a Cyramza-t akár paklitaxellel akár docetaxellel kombinációban kapja ugyanazon a napon, először a Cyramza-t adják be Önnek.

A paklitaxel vagy a docetaxel szükséges mennyisége a testfelszínének nagyságától függ. A kezelőorvosa vagy a kórházi gyógyszerész a magassága és a testtömege alapján kiszámolja a testfelszínét, és kiszámítja az Önnek megfelelő adagot.

A paklitaxel javasolt adagja testfelszín négyzetméterenként (m²) 80 mg, hetente egyszer, 3 héten keresztül, amit egy kezelésmentes hét követ.

A docetaxel javasolt adagja testfelszín négyzetméterenként (m²) 75 mg, háromhetente egyszer.

Amennyiben Ön kelet-ázsiai származású, lehetséges, hogy testfelszín négyzetméterenként 60 mg-os csökkentett kezdő docetaxel adagot kap, három hetente egyszer.

Mielőtt bármilyen paklitaxel infúziót kapna, vérvizsgálatokat végeznek Önnél, hogy a vérképe, illetve a májműködése megfelelő-e.

További információért olvassa el a paklitaxel vagy a docetaxel betegájékoztatót.

Ha a Cyramza-t FOLFIRI-vel kombinációban kapja

A FOLFIRI kemoterápiát intravénás infúzió formájában adják, miután a Cyramza infúziós kezelés befejeződött. Kérjük, olvassa el a kezelése részét képező egyéb gyógyszerek betegájékoztatóját, hogy megbizonyosodjon róla, kaphatja-e azokat. Ha bizonytalan benne, kérdezze meg fel kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy megtudja, fennáll-e olyan ok, ami miatt nem alkalmazható Önnél az adott gyógyszer.

Ha a Cyramza-t erlotinibbel kombinációban kapja

Kérjük, olvassa el az erlotinib betegájékoztatóját az erlotinibbel kapcsolatos információkért, és hogy megtudja, hogy alkalmas-e az erlotinib az Ön számára. Ha bizonytalan benne, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy megtudja, fennáll-e olyan ok, ami miatt nem alkalmazható Önnél az erlotinib.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, melyeket a Cyramza-kezelés során figyeltek meg (lásd a **Tudnivalók a Cyramza alkalmazása előtt** bekezdést is):

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- **a bélfal átllyukadása:** lyuk alakulhat ki a gyomron, a vékony- vagy vastagbélben. A tünetek közé tartozhat a nagyfokú hasi fájdalom, hányinger (hányás), láz vagy hidegrázás.
- **súlyos vérzés a belekben:** a tünetek közé tartozhat az extrém fokú fáradtság, gyengeség, szédülés vagy a széklet színének megváltozása.
- **vérrögök az ütőerekben:** az ütőerekben lévő vérrögök szívrohamhoz vagy szélütéshez vezethetnek. A szívroham tünetei lehetnek a mellkasi fájdalom vagy nyomásérzés. A szélütés tünetei közé tartozhatnak a kar, láb és arc hirtelen kialakuló zsibbadása vagy gyengesége, zavartság, a beszéd vagy mások megértésének nehézsége, hirtelen jelentkező járási nehézség, egyensúly- vagy koordinációs zavar vagy hirtelen kialakuló szédülés.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- **az agyműködést érintő kórkép,** az úgynevezett reverzibilis poszterior enkefalopátia szindróma; a tünetei közé tartozhatnak a görcsroham, fejfájás, hányinger, hányás, vakság, illetve a tudatzavar, magas vérnyomással vagy anélkül.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő egyéb mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből 1-nél többet érinthet)

- fáradtság vagy gyengeség
- alacsony fehérvérsejtszám (fokozhatja fertőzés kialakulásának kockázatát)
- fertőzések
- hasmenés
- hajhullás
- orrvérzés
- szájnyálkahártya-gyulladás
- magas vérnyomás
- a vörösvérsejtek számának csökkenése, amelytől a bőr sápadt lehet
- a kéz, lábfej és lábszár duzzanata vízviszatartás miatt

- alacsony vérlemezkeszám (a véralvadást elősegítő alakos elemek)
- hasi fájdalom
- fehérje a vizeletben (kóros vizeletvizsgálati eredmény)
- fejfájás
- nyálkahártyagyulladás, mint például az emésztőrendszer vagy légutak gyulladása

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- alacsony fehérvérsejtszámmal kísért lázas állapot
- az albumin nevű fehérje alacsony vérszintje
- az infúzió beadásával kapcsolatos reakciók
- bőrkiütés
- bőrpír, duzzanat, zsibbadás/bizsergés vagy fájdalom és/vagy bőrhámlás a kézen és/vagy a lábon (úgynevezett kéz-láb szindróma)
- rekedtség
- tüdővérzés
- alacsony nátriumszint (hiponatrémia), ami fáradtságot és zavartságot vagy izomrángást okozhat
- fogínyvérzés
- zavartság és/vagy tájékozódási zavar (dezorientáltság) krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél
- bélelzáródás. Tünetei közé tartozhat a székrekedés és a hasi fájdalom.
- pajzsmirigy-alulműködés (hipotireózis), ami fáradtságot vagy testsúlynövekedést okozhat
- a vérerek kóros növekedése
- súlyos fertőzés (szepszis-vérmérgezés)
- alacsony káliumszint (hipokalémia), ami izomgyengeséget, izomrángást vagy szívritmuszavart okozhat

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- egy olyan szívbetegség, amelyben a szívizom nem úgy pumpálja a vért, mint ahogy kellene, ami légszomjat, illetve a lábak és lábfejek duzzadását okozza.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- kóros vérrögzépződés a kiserekben

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio)

A Cyramza eltéréseket okozhat a laboratóriumi vizsgálatokban. A fent felsorolt mellékhatások közül ezek a következők: alacsony fehérvérsejtszám, alacsony vérlemezkeszám, alacsony albumin-, kálium- vagy nátriumszint, fehérje a vizeletben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cyramza-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Nem szabad fagyasztani vagy összerázni az infúziós oldatot. Ne adja be az oldatot, ha bármilyen szilárd részecskét vagy elszíneződést észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cyramza?

- A készítmény hatóanyaga ramucirumab. A koncentrátum oldatos infúzióhoz 10 mg ramucirumabot tartalmaz milliliterenként.
- A 10 ml-es injekciós üveg 100 mg ramucirumabot tartalmaz.
- Az 50 ml-es injekciós üveg 500 mg ramucirumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-monoklorid, nátrium-klorid, glicin (E640), poliszorbát 80 (E433) és injekcióhoz való víz (lásd a 2. pontban „A Cyramza nátriumot tartalmaz” részt).

Milyen a Cyramza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A koncentrátum oldatos infúzióhoz (vagy steril koncentrátum) egy áttetsző-kissé opaleszkáló és színtelen-halványsárga oldat gumidugóval lezárt injekciós üvegben.

A Cyramza a következő kiszerezésekben kapható:

- 1 db 10 ml-es injekciós üveg
- 2 db 10 ml-es injekciós üveg
- 1 db 50 ml-es injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A következő információ kizárólag egészségügyi szakembereknek szól:

Ne rázza fel az injekciós üveget.

Az infúziós oldatot aseptikus módon készítse el, ezzel biztosítva a kész oldat sterilitását.

Minden egyes injekciós üveg csak egyszeri alkalmazásra javasolt. Hígítás előtt vizsgálja meg az injekciós üveget, tartalmaz-e szilárd részecskét vagy elszíneződött-e (a koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménynek tisztának-kissé opaleszkálónak, színtelennek-halványsárgának kell lennie látható részecske nélkül). Ha szilárd részecskék vagy az oldat elszíneződése észlelhető, az injekciós üveget ki kell dobni.

Számítsa ki az infúziós oldat elkészítéséhez szükséges ramucirumab adagját és térfogatát. Az injekciós üvegek 100 mg vagy 500 mg ramucirumabot tartalmaznak 10 mg/ml oldatként. Kizárólag 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatot használjon a hígításhoz.

Előretöltött intravénás infúziós tartály alkalmazása esetén

A ramucirumab számított térfogata alapján távolítsa el a megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót az előretöltött 250 ml-es intravénás infúziós tartályból. Aseptikus módon tegye a kiszámított térfogatú ramucirumabot az intravénás infúziós tartályba. Az infúzió végső össztérfogatának 250 ml-nek kell lennie a tartályban. Az infúziós tartályt óvatosan meg kell forgatni, hogy biztosítva legyen a megfelelő elegyítés. Az infúziós oldat **NEM FAGYASZTHATÓ! NEM SZABAD FELRÁZNI! NEM SZABAD** hígítani más oldattal vagy infúzióként egyidejűleg beadni más elektrolit oldattal vagy gyógyszerrel.

Üres intravénás infúziós tartály alkalmazása esetén

Aseptikus módon tegye a kiszámított térfogatú ramucirumabot egy üres intravénás infúziós tartályba. Adjon megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót a tartályba, hogy az össztérfogat 250 ml legyen. Az infúziós tartályt óvatosan meg kell forgatni, hogy biztosítva legyen a megfelelő elegyítés. Az infúziós oldat **NEM FAGYASZTHATÓ! NEM SZABAD FELRÁZNI! NEM SZABAD** hígítani más oldattal vagy infúzióként egyidejűleg beadni más elektrolit oldattal vagy gyógyszerrel.

Hígítást és elkészítést követően azonnal fel kell használni a gyógyszert. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és a felhasználást megelőző körülményekért a felhasználó a felelős. Ez alapvetően 2°C–8°C-on nem lehet hosszabb, mint 24 óra.

A parenterális gyógyszereket alkalmazás előtt meg kell vizsgálni, hogy tartalmaznak-e szilárd részecskéket. Ha szilárd részecskék láthatóak, az infúziós oldatot ki kell dobni.

Semmisítse meg a ramucirumab fel nem használt részét, ami az injekciós üvegben maradt, mivel a készítmény nem tartalmaz antimikrobiális hatású tartósítószerrel.

Infúziós pumpával kell beadni. Az infúziót külön, 0,22 mikronos fehérjeszűrővel ellátott infúziós szereléssel kell használni, és az infúzió végén a szerelést át kell öblíteni 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.