

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cyramza 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg ramucirumab.

En injektionsflaska à 10 ml innehåller 100 mg ramucirumab.

En injektionsflaska à 50 ml innehåller 500 mg ramucirumab.

Ramucirumab är en human monoklonal IgG1 antikropp producerad i musceller (NS0) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt:

En injektionsflaska à 10 ml innehåller cirka 17 mg natrium.

En injektionsflaska à 50 ml innehåller cirka 85 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en klar till lätt opalescent och färglös till lätt gulaktig lösning, pH 6,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cyramza i kombination med paklitaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- och fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

Cyramza monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- eller fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, för vilka behandling i kombination med paklitaxel är olämplig (se avsnitt 5.1).

Cyramza i kombination med FOLFIRI (irinotekan, folsyra och 5-fluorouracil) är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektal cancer (mCRC) med sjukdomsprogression under eller efter behandling med bevacizumab, oxaliplatin och en fluoropyrimidin.

Cyramza i kombination med docetaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer med sjukdomsprogression efter platinabaserad kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med ramucirumab får endast initieras och kontrolleras av läkare med erfarenhet inom onkologi.

Dosering

Magsäckscancer och adenokarcinom i gastroesofageala övergången

Cyramza i kombination med paklitaxel

Den rekommenderade dosen ramucirumab är 8 mg/kg dag 1 och 15 i en 28-dagarscykel, före infusion av paklitaxel. Den rekommenderade dosen paklitaxel är 80 mg/m² administrerat som en intravenös infusion under cirka 60 minuter dag 1, 8 och 15 i en 28-dagarscykel. Före varje infusion av paklitaxel ska fullständig blodkroppsräkning och blodkemi utföras för att utvärdera leverfunktion. Kriterier som ska vara uppfyllda före varje infusion av paklitaxel anges i tabell 1.

Tabell 1: Kriterier som ska vara uppfyllda före administrering av paklitaxel

	Kriterier
Neutrofiler	Dag 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Dag 8 och 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombocyter	Dag 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Dag 8 och 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubin	$\leq 1,5 \times$ övre normalgränsen (ULN)
Aspartataminotransferas (ASAT)/ Alaninaminotransferas (ALAT)	Inga levermetastaser: ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ ULN Levermetastaser: ALAT/ASAT $\leq 5 \times$ ULN

Cyramza som monoterapi

Den rekommenderade dosen ramucirumab som monoterapi är 8 mg/kg varannan vecka.

Kolorektal cancer

Den rekommenderade dosen ramucirumab är 8 mg/kg varannan vecka administrerat som en intravenös infusion, före administrering av FOLFIRI. Före kemoterapi ska fullständig blodkroppsräkning utföras. Kriterier som ska vara uppfyllda före infusion av FOLFIRI anges i tabell 2.

Tabell 2: Kriterier som ska vara uppfyllda före administrering av FOLFIRI

	Kriterier
Neutrofiler	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocyter	$\geq 100 \times 10^9/l$
Kemoterapirelaterad gastro-intestinal toxicitet	\leq Grad 1 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE])

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Den rekommenderade dosen ramucirumab är 10 mg/kg dag 1 i en 21-dagarscykel, före infusion av docetaxel. Den rekommenderade dosen docetaxel är 75 mg/m² administrerat som en intravenös infusion under cirka 60 minuter dag 1 i en 21-dagarscykel. För patienter med östasiatiskt ursprung bör en reducerad startdos av docetaxel på 60 mg/m² dag 1 i en 21-dagarscykel övervägas. Se produktresumén för docetaxel för specifika doseringsrekommendationer.

Behandlingstid

Behandlingen bör pågå fram till sjukdomsprogression eller till dess att oacceptabel toxicitet inträffar.

Premedicinering

Premedicinering med en histamin H1-antagonist (t.ex. difenhydramin) före infusion av ramucirumab rekommenderas. Om en patient drabbas av en infusionsrelaterad reaktion av grad 1 eller 2 måste premedicinering ges vid alla efterföljande infusioner. Om en patient drabbas av en andra infusionsrelaterad reaktion (IRR) av grad 1 eller 2 ska dexametason (eller motsvarande) administreras. Därefter ska premedicinering med följande eller motsvarande läkemedel ges vid efterföljande infusioner: en intravenös H1-antagonist (t.ex. difenhydraminhydroklorid), paracetamol och dexametason.

Se produktresumén för paklitaxel, för substanserna som ingår i FOLFIRI och för docetaxel för behov av premedicinering och ytterligare information.

Dosjusteringar för ramucirumab

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionshastigheten för ramucirumab ska sänkas med 50 % under den tid infusionen pågår och vid alla efterföljande infusioner om patienten drabbas av en IRR av grad 1 eller 2. Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut omedelbart och permanent vid en IRR av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.4).

Hypertoni

Patienternas blodtryck ska övervakas före varje administrering av ramucirumab och behandlas enligt klinisk indikation. Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut tillfälligt vid allvarlig hypertoni, tills hypertonin är under kontroll med läkemedel. Om en medicinskt signifikant hypertoni inte kan kontrolleras på ett säkert sätt med antihypertensiv behandling, ska behandlingen med ramucirumab sättas ut permanent (se avsnitt 4.4).

Proteinuri

Patienterna ska följas med avseende på utveckling av eller försämring av proteinuri under behandling med ramucirumab. Om proteinnivån i urin är $\geq 2+$ på en urinsticka ska dygnsurin samlas in. Behandling med ramucirumab ska sättas ut tillfälligt om proteinnivån i urin är ≥ 2 g/dygn. När proteinnivån i urin har återgått till < 2 g/dygn ska behandlingen återupptas med en reducerad dos (se Tabell 3). En andra dosreduktion (se Tabell 3) rekommenderas om en proteinnivån i urin på ≥ 2 g/dygn återkommer.

Behandling med ramucirumab ska sättas ut permanent om proteinnivån i urin är > 3 g/dygn eller vid nefrotiskt syndrom.

Tabell 3: Dosreduktion av ramucirumab vid proteinuri

Initial dos ramucirumab:	Första dosreduktion till:	Andra dosreduktion till:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Elektiv kirurgi eller försämrad sårläkning

Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut tillfälligt under minst 4 veckor före elektiv kirurgi. Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut tillfälligt vid sårläkningskomplikationer, tills såret är helt läkt (se avsnitt 4.4).

Behandling med ramucirumab ska sättas ut permanent vid:

Allvarliga arteriella tromboemboliska händelser (se avsnitt 4.4)

Gastrointestinala perforationer (se avsnitt 4.4)

Allvarlig blödning: Blödning av grad 3 eller 4 enligt NCI CTCAE (se avsnitt 4.4)

Spontan utveckling av en fistel (se avsnitt 4.4)

Dosjusteringar av paklitaxel

Dosjusteringar av paklitaxel kan ske baserat på den grad av toxicitet som patienten upplever. Vid hematologisk toxicitet av grad 4 eller paklitaxelrelaterade icke-hematologisk toxicitet av grad 3 enligt NCI CTCAE, bör dosen paklitaxel reduceras med 10 mg/m² för alla efterföljande cykler. En andra reduktion på 10 mg/m² rekommenderas om dessa toxiciteter kvarstår eller återkommer.

Dosjusteringar av FOLFIRI

Dosjusteringar för var och en av de substanser som ingår i FOLFIRI kan ske vid specifika toxiciteter. Dosjustering av varje ingående substans i FOLFIRI skall ske oberoende av övriga substanser enligt det som anges i tabell 4. I tabell 5 anges information om dosfördröjning och dosreduktioner vid nästkommande cykel för de substanser som ingår i FOLFIRI, baserat på maximal grad av specifika biverkningar.

Tabell 4: Dosreduktion av FOLFIRI

FOLFIRI substans ^a	Dosnivå			
	Initial dos	-1	-2	-3
Irinotekan	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU bolus	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU infusion	2400 mg/m ² över 46-48 timmar	2000 mg/m ² över 46-48 timmar	1600 mg/m ² över 46-48 timmar	1200 mg/m ² över 46-48 timmar

^a 5-FU = 5-fluorouracil.

Tabell 5: Dosjustering av substanserna i FOLFIRI på grund av specifika biverkningar

Biverkning	NCI CTCAE grad	Dosjustering vid dag 1 av nästkommande cykel efter biverkning	
Diarré	2	Om diarrén har minskat till grad ≤ 1 , minska 5-FU med en dosnivå. Vid återkommande diarré av grad 2, minska 5-FU och irinotekan med en dosnivå.	
	3	Om diarrén har minskat till grad ≤ 1 , minska 5-FU och irinotekan med en dosnivå.	
	4	Om diarrén har minskat till grad ≤ 1 , minska 5-FU och irinotekan med två dosnivåer. Om en grad 4 diarré inte minskar till grad ≤ 1 , avbryt 5-FU och irinotekan i maximalt 28* dagar tills besvären minskat till grad ≤ 1 .	
Neutropeni eller trombocytopeni		<u>Hematologiska kriterier i tabell 2 är uppfyllda</u>	<u>Hematologiska kriterier i tabell 2 är inte uppfyllda</u>
	2	Ingen dosjustering.	Minska 5-FU och irinotekan med en dosnivå.
	3	Minska 5-FU och irinotekan med en dosnivå.	Fördröj 5-FU och irinotekan i maximalt 28* dagar tills besvären minskat till grad ≤ 1 , minska därefter 5-FU och irinotekan med en dosnivå.
	4	Minska 5-FU och irinotekan med två dosnivåer.	Fördröj 5-FU och irinotekan i maximalt 28* dagar tills besvären minskat till grad ≤ 1 , minska därefter 5-FU och irinotekan med två dosnivåer.
Stomatit/Mukosit	2	Om stomatit/mukosit har minskat till grad ≤ 1 , minska 5-FU med en dosnivå. Vid återkommande stomatit av grad 2, minska 5-FU med två dosnivåer.	
	3	Om stomatit/mukosit har minskat till grad ≤ 1 , minska 5-FU med en dosnivå. Om mukosit/stomatit av grad 3 inte minskar till grad ≤ 1 , fördröj 5-FU i maximalt 28* dagar tills besvären minskat till grad ≤ 1 , minska därefter 5-FU med två dosnivåer.	
	4	Avbryt 5-FU i maximalt 28* dagar tills besvären minskat till grad ≤ 1 , minska därefter 5-FU med två dosnivåer.	
Febril neutropeni		<u>Hematologiska kriterier i tabell 2 är uppfyllda och febern har gått ner</u>	<u>Hematologiska kriterier i tabell 2 är inte uppfyllda och febern har gått ner</u>
		Minska 5-FU och irinotekan med två dosnivåer.	Fördröj 5-FU och irinotekan i maximalt 28* dagar tills besvären minskat till grad ≤ 1 , minska därefter 5-FU och irinotekan med två dosnivåer. Överväg användning av kolonistimulerande faktor före nästkommande cykel.

*28-dagars perioden börjar på dag 1 av nästkommande cykel efter biverkningen.

Dosjusteringar av docetaxel

Dosminskning av docetaxel kan ske baserat på den grad av toxicitet som patienten upplever. Patienter som utvecklar antingen febril neutropeni, neutrofiler <500 celler/mm³ i mer än 1 vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller annan icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller 4 under behandling med docetaxel ska ha uppehåll i behandlingen tills toxiciteten avtagit. Det är rekommenderat att dosen docetaxel reduceras med 10 mg/m² för alla efterföljande cykler. En andra dosreduktion på 15 mg/m² rekommenderas om dessa toxiciteter kvarstår eller återkommer. I detta fall bör patienter med östasiatiskt ursprung som fått en startdos på 60 mg/m² avbryta docetaxelbehandlingen (se Dosering).

Särskilda patientgrupper

Äldre

I de pivotala studierna finns det begränsad evidens för att patienter som är 65 år eller äldre löper ökad risk för biverkningar jämfört med patienter som är under 65 år. Dosreduktion rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga specifika studier med Cyramza har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Kliniska data tyder på att inga dosjusteringar krävs hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosreduktion rekommenderas.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier med Cyramza har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Kliniska data tyder på att inga dosjusteringar krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Det saknas data på administrering av ramucirumab till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosreduktion rekommenderas.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Cyramza för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av ramucirumab för en pediatrik population för indikationerna avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången, adenokarcinom i kolon och rektum och lungcancer.

Administreringssätt

Efter spädning administreras Cyramza som en intravenös infusion under cirka 60 minuter. Läkemedlet bör inte administreras som en intravenös bolus eller push. För att uppnå önskad infusionsstid på cirka 60 minuter, ska den maximala infusionshastigheten på 25 mg/minut inte överskridas, istället ska infusionstiden ökas. Patienten ska övervakas under infusionen för tecken på infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4) och lämplig akututrustning ska finnas till hands.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

För patienter med icke-småcellig lungcancer är ramucirumab kontraindicerat där det finns kaviterande tumörer eller där tumören involverar större blodkärl (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Arteriella tromboemboliska händelser

Allvarliga, ibland dödliga, arteriella tromboemboliska händelser (ATE), t.ex. hjärtinfarkt, hjärtstillestånd, cerebrovaskulär händelse och cerebral ischemi har rapporterats i kliniska studier. Ramucirumab ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig ATE (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinal perforation

Ramucirumab är en antiangiogenetisk behandling som kan öka risken för gastrointestinala perforationer. Fall av gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlas med ramucirumab. Ramucirumab ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en gastrointestinal perforation (se avsnitt 4.2).

Allvarlig blödning

Ramucirumab är en antiangiogenetisk behandling som kan öka risken för allvarlig blödning. Ramucirumab ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en blödning av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.2). Blodkroppsräkning och koagulationsparametrar ska övervakas hos patienter med tillstånd som predisponerar för blödning, och hos patienter som behandlas med antikoagulantia eller andra samtidiga läkemedel som ökar blödningsrisken.

Allvarlig gastrointestinal blödning, inklusive dödsfall, har rapporterats hos patienter med magsäckscancer som behandlats med ramucirumab i kombination med paklitaxel och hos patienter med metastaserad kolorektal cancer som behandlats med ramucirumab i kombination med FOLFIRI.

Pulmonell blödning vid NSCLC

Patienter med skivepitelcancer löper högre risk att utveckla allvarlig pulmonell blödning, dock observerades ingen större mängd pulmonella blödningar av grad 5 för de ramucirumabbehandlade patienterna med skivepitelcancer i REVEL. Patienter med NSCLC som nyligen haft pulmonell blödning (> 2,5 ml eller klarrött blod) samt patienter med tecken på kaviterande tumör, oavsett histologi, eller de med bevis på tumörinvasion eller inneslutning av större blodkärl har exkluderats från kliniska studier (se avsnitt 4.3). Patienter som fick någon form av antikoagulantia och/eller kronisk behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller andra läkemedel för att förhindra blodpropp exkluderades från REVEL NSCLC klinisk prövning. Acetylsalicylsyra i doser upp till 325 mg/dag var tillåtet (se avsnitt 5.1).

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats i kliniska studier med ramucirumab. De flesta inträffade under eller efter den första eller andra infusionen av ramucirumab. Patienterna ska övervakas under infusionen för tecken på överkänslighet. Symtomen omfattade stelhet/tremor, ryggvärk/spasmer, bröstsmärta och/eller trånghet i bröstet, frossa, blodvallning, dyspné, väsande andning, hypoxi och parestesi. Vid allvarliga fall omfattade symtomen bronkospasm, supraventrikulär takykardi och hypotension. Ramucirumab ska sättas ut omedelbart och permanent hos patienter som drabbas av en IRR av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.2).

Hypertoni

En ökad incidens av allvarlig hypertoni har rapporterats hos patienter som får ramucirumab jämfört med placebo. I de flesta fall behandlades hypertoinin med vanlig antihypertensiv behandling. Patienter med okontrollerad hypertoni var exkluderade från studierna och behandling med ramucirumab ska inte påbörjas hos dessa patienter innan deras befintliga hypertoni är under kontroll. Blodtrycket ska kontrolleras hos patienter som behandlas med ramucirumab. Ramucirumab ska tillfälligt sättas ut vid allvarlig hypertoni, tills hypertoinin är under kontroll med läkemedel. Ramucirumab ska sättas ut permanent om medicinskt signifikant hypertoni inte kan kontrolleras med antihypertensiv behandling (se avsnitt 4.2).

Försämrad sårhäkning

Effekten av ramucirumab har inte utvärderats hos patienter med allvarliga eller svårhäkta sår. I en studie utförd på djur försämrade inte ramucirumab sårhäkning. Eftersom ramucirumab är en

antiangiogenetisk behandling och det finns en risk att det har en negativ effekt på sårhäkning, ska ramucirumab sättas ut minst 4 veckor före en planerad operation. Beslutet att återinsätta ramucirumab efter ett kirurgiskt ingrepp ska baseras på klinisk bedömning av adekvat sårhäkning. Om patienten utvecklar sårhäningskomplikationer under behandling, ska ramucirumab sättas ut tills såret är helt läkt (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Ramucirumab ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig levercirros (Child-Pugh B eller C), cirros med leverencefalopati, kliniskt signifikant ascites på grund av cirros eller hepatorenalt syndrom. Hos dessa patienter ska ramucirumab bara användas om de eventuella fördelarna av behandlingen bedöms uppväga den eventuella risken för progressiv leversvikt.

Fistel

Patienter kan löpa ökad risk att utveckla en fistel vid behandling med Cyramza. Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar en fistel (se avsnitt 4.2).

Proteinuri

En ökad incidens av proteinuri var rapporterat från patienter som fick ramucirumab jämfört med placebo. Patienter ska följas med avseende på utveckling eller försämring av proteinuri under behandling med ramucirumab. Om proteinnivån i urin är $\geq 2+$ på en urinsticka ska dygnsurin samlas in. Behandling med ramucirumab ska sättas ut tillfälligt om proteinnivån i urin är ≥ 2 g/dygn. När proteinnivån i urin har återgått till < 2 g/dygn ska behandlingen med ramucirumab återupptas med en reducerad dos. En andra dosreduktion rekommenderas om proteinnivån i urin på ≥ 2 g/dygn återkommer. Behandlingen med ramucirumab ska sättas ut permanent om proteinnivån i urin är > 3 g/dygn eller vid nefrotiskt syndrom (se avsnitt 4.2).

Stomatit

En ökad incidens av stomatit rapporterades hos patienter som behandlades med ramucirumab i kombination med kemoterapi jämfört med patienter som behandlades med placebo plus kemoterapi. Symtomatisk behandling skall sättas in omedelbart om stomatit uppstår.

Nedsatt njurfunktion

Det finns begränsade data tillgängliga avseende säkerheten för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) som behandlas med ramucirumab (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Saltfattig kost

En injektionsflaska à 10 ml innehåller cirka 17 mg natrium och en injektionsflaska à 50 ml innehåller cirka 85 mg natrium. Detta ska beaktas hos patienter som står på en saltfattig kost.

Äldre med NSCLC

En trend mot mindre effekt med stigande ålder har observerats hos patienter som behandlats med ramucirumab plus docetaxel för behandling av avancerad NSCLC med sjukdomsprogression efter platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1).

Komorbidity förknippad med hög ålder, allmäntillstånd och den sannolika tolerabiliteten för kemoterapi skall därför noggrant utvärderas innan behandlingen inleds hos äldre (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga läkemedelsinteraktioner har observerats mellan ramucirumab och paklitaxel. Farmakokinetiken för paklitaxel påverkades inte vid samtidig administrering med ramucirumab och farmakokinetiken för ramucirumab påverkades inte vid samtidig administrering med paklitaxel. Farmakokinetiken för irinotekan och dess aktiva metabolit, SN-38 påverkades inte vid samtidig administrering med ramucirumab. Farmakokinetiken för docetaxel påverkades inte vid samtidig administrering med ramucirumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor ska rådas att inte bli gravida under den period de behandlas med Cyramza och ska informeras om den eventuella risken för graviditeten och fostret. Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter den sista dosen av ramucirumab.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av ramucirumab hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Eftersom angiogenes är viktig för graviditet och fosterutveckling, kan hämning av angiogenes efter administrering av ramucirumab medföra negativa effekter på graviditeten, inklusive på fostret. Cyramza ska bara användas om den eventuella nyttan för mamman överväger den eventuella risken under graviditeten. Om kvinnan blir gravid under behandling med ramucirumab, ska hon informeras om den eventuella risken för graviditeten och risken för fostret. Cyramza rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om ramucirumab utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring i bröstmjolk och oral absorption förväntas vara låga. Eftersom en risk för det nyfödda barnet inte kan uteslutas, ska amningen upphöra under behandling med Cyramza och minst 3 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data på effekten av ramucirumab på fertiliteten hos människa. Baserat på djurstudier är det sannolikt att kvinnlig fertilitet påverkas under behandling med ramucirumab (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cyramza har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienterna drabbas av symtom som påverkar deras förmåga att koncentrera sig bör de inte köra bil eller använda maskiner förrän effekterna avtar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna som förknippades med behandling med ramucirumab (som monoterapi eller i kombination med cytotoxisk kemoterapi) var:

- Gastrointestinal perforation (se avsnitt 4.4)
- Allvarlig gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4)
- Arteriella tromboemboliska händelser (se avsnitt 4.4)

De vanligaste biverkningarna observerade hos patienter behandlade med ramucirumab är: neutropeni, trötthet/asteni, leukopeni, näsblödning, diarré och stomatit.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats hos patienter med avancerad magsäckscancer, metastaserad kolorektal cancer eller NSCLC anges nedan enligt MedDRA:s organsystem, frekvens och svårighetsgrad.

Följande system används för att klassificera frekvens:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($1/10\ 000$)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Magsäckscancer

Ramucirumab i kombination med paklitaxel

I följande tabell anges frekvens och svårighetsgrad av biverkningar baserade på resultat från RAINBOW, en fas 3-studie på vuxna patienter med avancerad magsäckscancer randomiserade till behandling med ramucirumab i kombination med paklitaxel eller placebo plus paklitaxel.

Tabell 6 Biverkningar rapporterade hos ≥ 5 % av patienterna behandlade med ramucirumab i RAINBOW

Organsystem	Frekvens	Biverkning	Cynamza plus paklitaxel (N=327)		Placebo plus paklitaxel (N=329)	
			Toxicitet alla grader (%)	Grad ≥ 3 toxicitet (%)	Toxicitet alla grader (%)	Grad ≥ 3 toxicitet (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni	54,4	40,7	31,0	18,8
	Mycket vanliga	Leukopeni	33,9	17,4	21,0	6,7
	Mycket vanliga	Trombocytopeni	13,1	1,5	6,1	1,8
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypoalbuminemi	11,0	1,2	4,9	0,9
Vaskulär sjukdom	Mycket vanliga	Hypertoni ^a	25,1	14,7	5,8	2,7
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Näsblödning	30,6	0,0	7,0	0,0
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Gastrointestinala blödningar ^b	10,1	3,7	6,1	1,5
	Mycket vanliga	Stomatit	19,6	0,6	7,3	0,6
	Mycket vanliga	Diarré	32,4	3,7	23,1	1,5
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Proteinuri	16,8	1,2	6,1	0,0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet/asteni	56,9	11,9	43,8	5,5
	Mycket vanliga	Perifert ödem	25,1	1,5	13,7	0,6

^a Inkluderar hypertensiv kardiomyopati.

^b MedDRA termer inkluderade anal blödning, diarré med blödning, magblödning, gastrointestinal blödning, hematemes, hematochezi, hemorrojdblödning, Mallory-Weiss syndrom, melena, esofagal blödning, rektal blödning och övre gastrointestinal blödning.

Kliniskt relevanta biverkningar rapporterade hos ≥ 1 % och < 5 % av patienterna behandlade med ramucirumab plus paklitaxel i RAINBOW var gastrointestinal perforation (1,2 % ramucirumab plus paklitaxel jämfört med 0,3 % för placebo plus paklitaxel) och sepsis (3,1 % ramucirumab plus paklitaxel jämfört med 1,8 % för placebo plus paklitaxel).

Ramucirumab i monoterapi

I följande tabell anges frekvens och svårighetsgrad av biverkningarna baserade på resultat från REGARD, en fas 3-studie på vuxna patienter med avancerad magsäckscancer randomiserade till behandling med ramucirumab som monoterapi plus bästa understödande vård (Best Supportive Care, BSC) eller placebo plus BSC.

Tabell 7 Biverkningar rapporterade hos ≥ 5 % av patienterna behandlade med ramucirumab i REGARD

Organsystem	Frekvens	Biverkning ^{a,b}	Cyramza (N=236)		Placebo (N=115)	
			Toxicitet alla grader ^c (%)	Toxicitet av grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet av grad 3-4 (%)
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi ^d	5,9	2,1	5,2	0,9
	Vanliga	Hyponatremi	5,5	3,4	1,7	0,9
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk	9,3	0	3,5	0
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni ^e	16,1	7,6	7,8	2,6
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärt ^f	28,8	5,9	27,8	2,6
	Mycket vanliga	Diarré	14,4	0,8	8,7	1,7

^a MedDRA term (Version 15.0).

^b Inga biverkningar av grad 5 sågs för Cyramza. En hypokalemi och en hyponatremi av grad 4 inträffade.

^c Se NCI CTCAE:s kriterier (Version 4.0) för varje grad av toxicitet.

^d MedDRA termer inkluderade minskad kaliumnivå i blodet och hypokalemi.

^e MedDRA termer inkluderade ökat blodtryck och hypertoni.

^f MedDRA termer inkluderade buksmärt^f, smärta i övre och nedre delen av buken och leversmärt^f.

Kliniskt relevanta biverkningar rapporterade hos ≥ 1 % och < 5 % av patienterna behandlade med ramucirumab i REGARD var: neutropeni, arteriella tromboemboliska händelser (se avsnitt 4.2 och 4.4), tarmobstruktion, näsblödning och utslag.

Kliniskt relevanta biverkningar (inklusive grad ≥ 3) som förknippades med antiangiogen behandling och observerades hos patienter behandlade med ramucirumab i kliniska studier var: gastrointestinala perforationer, infusionsrelaterade reaktioner och proteinuri (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kolorektal cancer

Ramucirumab i kombination med FOLFIRI

I följande tabell anges frekvens och svårighetsgrad av biverkningar baserade på resultat från RAISE, en fas 3-studie på vuxna patienter med metastaserad kolorektal cancer randomiserade till behandling med ramucirumab plus FOLFIRI eller placebo plus FOLFIRI.

Tabell 8: Biverkningar rapporterade hos ≥ 5 % av patienterna behandlade med ramucirumab i RAISE

Organsystem	Frekvens	Biverkning	Cyramza plus FOLFIRI (N=529)		Placebo plus FOLFIRI (N=528)	
			Toxicitet alla grader (%)	Grad ≥ 3 toxicitet (%)	Toxicitet alla grader (%)	Grad ≥ 3 toxicitet (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni	58,8	38,4	45,6	23,3
	Mycket vanliga	Trombocytopeni	28,4	3,0	13,6	0,8
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypoalbuminemi	5,9	1,1	1,9	0,0
Vaskulär sjukdom	Mycket vanliga	Hypertoni	26,1	11,2	8,5	2,8
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Näsblödning	33,5	0,0	15,0	0,0
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Gastrointestinala blödningar	12,3	1,9	6,8	1,1
	Mycket vanliga	Stomatit	30,8	3,8	20,8	2,3
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Proteinuri ^a	17,0	3,0	4,5	0,2
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Palmar-plantar erytrodysestes-syndrom	12,9	1,1	5,5	0,4
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Perifert ödem	20,4	0,2	9,1	0,0

^a Inkluderar fall av nefrotiskt syndrom.

Kliniskt relevanta biverkningar rapporterade hos ≥ 1 % och < 5 % av patienterna behandlade med ramucirumab plus FOLFIRI i RAISE: gastrointestinal perforation (1,7 % ramucirumab plus FOLFIRI jämfört med 0,6 % för placebo plus FOLFIRI).

För patienter i RAISE-studien med metastaserad kolorektal cancer som behandlades med ramucirumab plus FOLFIRI var den mest förekommande (≥ 1 %) biverkningen som ledde till avbrytande av ramucirumab proteinuri (1,5 %). De mest förekommande (≥ 1 %) biverkningarna som ledde till avbrytande av en eller flera komponenter i FOLFIRI var: neutropeni (12,5 %), trombocytopeni (4,2 %), diarré (2,3 %) och stomatit (2,3 %). Den komponent i FOLFIRI som oftast avbröts var 5-FU bolus.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Ramucirumab i kombination med docetaxel

I följande tabell anges frekvens och svårighetsgrad av biverkningar baserade på resultat från REVEL, en fas 3-studie på vuxna patienter med NSCLC randomiserade till behandling med ramucirumab i kombination med docetaxel eller placebo plus docetaxel.

Tabell 9: Biverkningar rapporterade hos ≥ 5 % av patienterna behandlade med ramucirumab i REVEL

Organsystem	Frekvens	Biverkning	Cynamza plus docetaxel (N=627)		Placebo plus docetaxel (N=618)	
			Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet av grad 3-4 (%)	Toxicitet alla grader (%)	Toxicitet av grad 3-4 (%)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Febril neutropeni	15,9	15,9	10,0	10,0
	Mycket vanliga	Neutropeni	55,0	48,8	46,0	39,8
	Mycket vanliga	Trombocytopeni	13,4	2,9	5,2	0,6
Vaskulär sjukdom	Mycket vanliga	Hypertoni	10,8	5,6	4,9	2,1
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Näsblödning	18,5	0,3	6,5	0,2
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Stomatit	23,3	4,3	12,9	1,6
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet/asteni	54,7	14,0	50,0	10,5
	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation	16,1	2,9	7,0	0,5
	Mycket vanliga	Perifert ödem	16,3	0	8,6	0,3

Kliniskt relevanta biverkningar rapporterade hos ≥ 1 % och < 5 % av patienterna behandlade med ramucirumab plus docetaxel i REVEL var hyponatremi (4,8 % ramucirumab plus docetaxel jämfört med 2,4 % för placebo plus docetaxel), proteinuri (3,3% ramucirumab plus docetaxel jämfört med 0,8% placebo plus docetaxel) och gastrointestinal perforation (1 % ramucirumab plus docetaxel jämfört med 0,3 % placebo plus docetaxel).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V*.

4.9 Överdoser

Det finns inga data om överdosering hos människor. Cynamza har administrerats i doser upp till 10 mg/kg varannan vecka i en fas 1-studie utan att nå en maximal tolererad dos. Vid överdosering ska symtomlindrande behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC21.

Verkningsmekanism

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-receptor 2 är den viktigaste mediators av VEGF-inducerad angiogenes. Ramucirumab är en human receptorriktad antikropp som specifikt binder till VEGF-receptor 2 och blockerar bindning av VEGF-A, VEGF-C och VEGF-D. Som en följd av detta hämmar ramucirumab ligandstimulerad aktivering av VEGF-receptor 2 och dess signalvägar, t.ex. p44/p42 mitogenaktiverad proteinkinaser, neutraliserande ligandinducerad proliferation och migration av humana endotelceller.

Klinisk effekt och säkerhet

Magsäckscancer:

RAINBOW

RAINBOW, en global, randomiserad, dubbelblind studie av Cyramza plus paklitaxel jämfört med placebo plus paklitaxel, utfördes på 665 patienter med lokalt återkommande och icke-resecerbar eller metastaserande magsäckscancer (inklusive adenokarcinom i gastroesofageala övergången) efter platina- och fluoropyrimidinbaserad behandling, med eller utan antracyclin. Primärt effektmått var total överlevnad (overall survival, OS) och sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS) och total respons (overall response rate, ORR). Patienterna skulle ha drabbats av sjukdomsprogression under eller inom 4 månader efter den sista dosen av första linjens behandling och ha ECOG-PS (Performance status) 0-1. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få Cyramza plus paklitaxel (n=330) eller placebo plus paklitaxel (n=335). Randomiseringen stratifierades efter geografiskt område, tid till progression från start av första linjens behandling (<6 månader respektive ≥6 månader) och mätbar sjukdom. Cyramza 8 mg/kg eller placebo administrerades via intravenös infusion varannan vecka (dag 1 och 15) i en 28-dagarscykel. Paklitaxel 80 mg/m² administrerades via intravenös infusion dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel.

En majoritet (75 %) av patienterna randomiserade i studien hade fått tidigare kombinationsbehandling med platina och fluoropyrimidin utan antracyclin. Återstående (25 %) hade fått tidigare kombinationsbehandling med platina och fluoropyrimidin med antracyclin. Två tredjedelar av patienterna drabbades av sjukdomsprogression redan när de stod på första linjens behandling (66,8 %). Patientdemografi och sjukdomskaraktäristika vid studiens början var generellt balanserade mellan grupperna: medianåldern var 61 år; 71 % av patienterna var män; 61 % var kaukasier, 35 % asiater; ECOG-PS var 0 för 39 % av patienterna och 1 för 61 % av patienterna; 81 % av patienterna hade mätbar sjukdom och 79 % av patienterna hade magsäckscancer; 21 % hade adenokarcinom i gastroesofageala övergången. Majoriteten av patienterna (76 %) drabbades av sjukdomsprogression inom 6 månader från starten av första linjens behandling. För patienter behandlade med Cyramza plus paklitaxel var medianen för behandlingstid 19 veckor och för patienter behandlade med placebo plus paklitaxel var medianen för behandlingstid 12 veckor. Medianen av relativ dosintensitet för Cyramza var 98,6 % och för placebo 99,6 %. Medianen av relativ dosintensitet för paklitaxel var 87,7 % för gruppen som fick Cyramza plus paklitaxel och 93,2 % för gruppen som fick placebo plus paklitaxel. Den procentandel som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var ungefär densamma: 12 % av patienterna behandlade med Cyramza plus paklitaxel jämfört med 11 % av patienterna behandlade med placebo plus paklitaxel. Systemisk cancerbehandling efter utsättande gavs till 47,9 % av patienterna som fick Cyramza plus paklitaxel och 46,0 % av patienterna som fick placebo plus paklitaxel.

Total överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus paklitaxel jämfört med patienter som fick placebo plus paklitaxel (riskkvot [HR] 0,807; 95 % KI: 0,678-0,962;

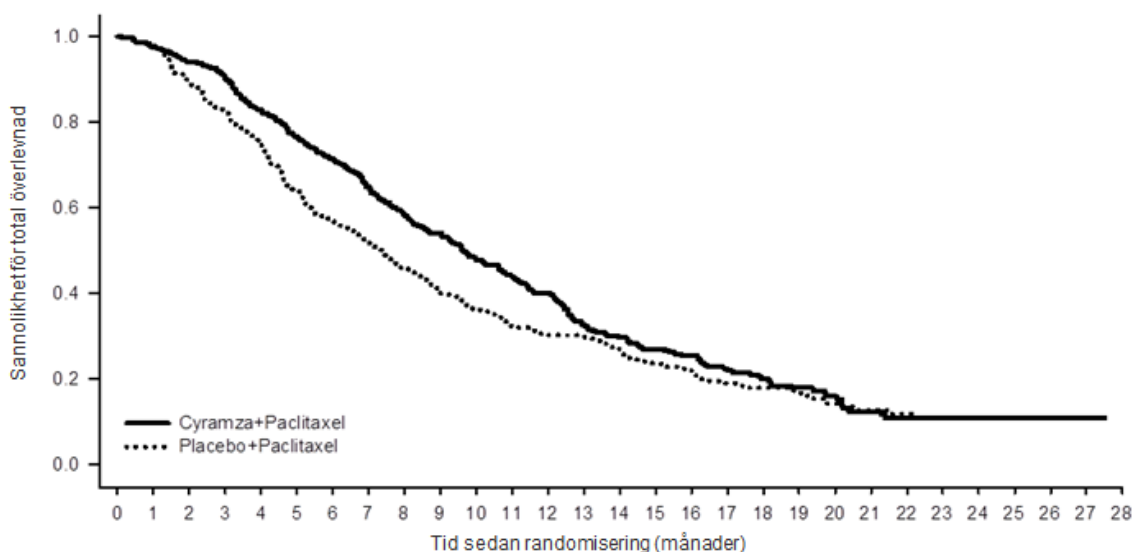
p=0,0169). Det var en ökning av medianöverlevnad på 2,3 månader till fördel för gruppen Cyramza plus paklitaxel: 9,63 månader i gruppen som fick Cyramza plus paklitaxel och 7,36 månader i gruppen som fick placebo plus paklitaxel. Progressionsfri överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus paklitaxel jämfört med patienter som fick placebo plus paklitaxel (riskkvot [HR] 0,635; 95 % KI: 0,536- 0,752; p<0,0001). Det var en ökning av median PFS på 1,5 månader till fördel för gruppen Cyramza plus paklitaxel: 4,4 månader i gruppen som fick Cyramza plus paklitaxel och 2,9 månader i gruppen som fick placebo plus paklitaxel. Objektiv svarsfrekvens, ORR, (fullständigt svar [CR] + partiellt svar [PR]) var signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus paklitaxel jämfört med patienter som fick placebo plus paklitaxel (oddskvot 2,140; 95 % CI: 1,499 till 3,160; p=0,0001). ORR i gruppen som fick Cyramza plus paklitaxel var 27,9 % och i gruppen som fick placebo plus paklitaxel 16,1 %. Förbättringar av OS och PFS observerades konsekvent i prespecifierade subgrupper baserade på ålder, kön, etnicitet och i de flesta övriga prespecifierade subgrupperna. Effekter resultat visas i tabell 10.

Tabell 10: Sammanfattning av effektdata – Intent to treat (ITT) population

	Cyramza plus paklitaxel N=330	Placebo plus paklitaxel N=335
Total överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	9,6 (8,5, 10,8)	7,4 (6,3, 8,4)
HR (95 % KI)	0,807 (0,678, 0,962)	
Stratifierat log-rank p-värde	0,0169	
Progressionsfri överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	4,4 (4,2, 5,3)	2,9 (2,8, 3,0)
HR (95 % KI)	0,635 (0,536, 0,752)	
Stratifierat log-rank p-värde	<0,0001	
Objektiv svarsfrekvens (CR +PR)		
Frekvens – procent (95 % KI)	27,9 (23,3, 33,0)	16,1 (12,6, 20,4)
Oddsquot	2,140 (1,449, 3,160)	
Stratifierat CMH p-värde	0,0001	

Förkortningar: KI = konfidensintervall, CR= fullständigt svar, PR= partiellt svar, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

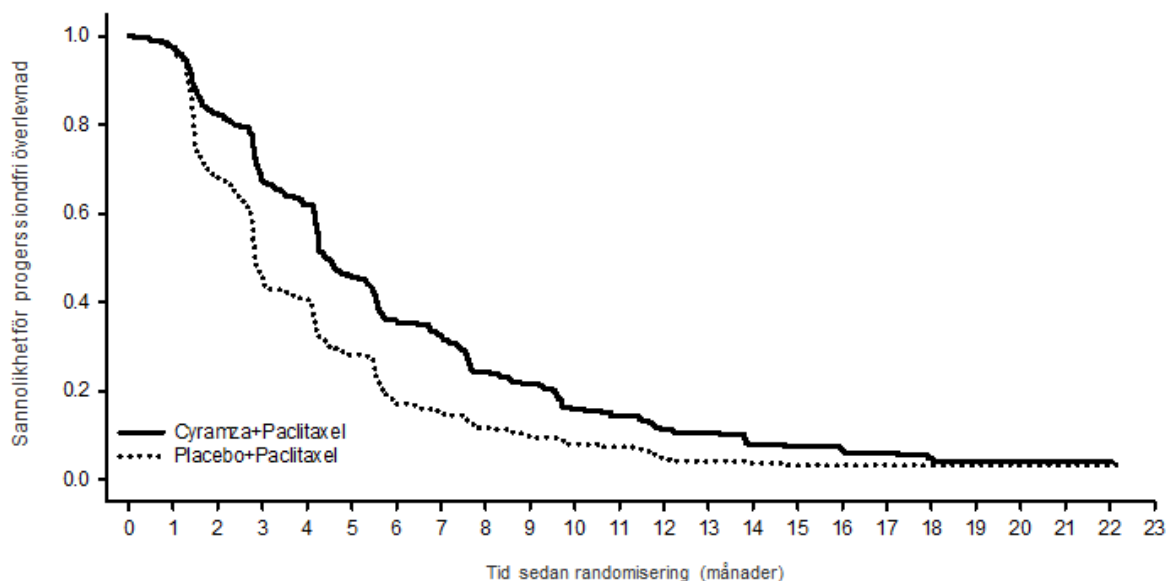
Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad för Cyramza plus paklitaxel jämfört med placebo plus paklitaxel i RAINBOW



Antal patienter med risk

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

Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad för Cyramza plus paklitaxel jämfört med placebo plus paklitaxel i RAINBOW



Antal patienter med risk

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

REGARD

REGARD, en multinationell, randomiserad, dubbelblind studie av Cyramza i tillägg till bästa understödande vård (BSC) jämfört med placebo plus BSC, utfördes på 355 patienter med lokalt återkommande och icke-resecerbar eller metastaserande magsäckscancer (inklusive adenokarcinom i gastroesofageala övergången) efter platina- eller fluoropyrimidinbaserad behandling. Primärt effektmått var total överlevnad (overall survival, OS) och sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS). Patienterna skulle ha drabbats av sjukdomsprogression under eller inom 4 månader efter den sista dosen av första linjens behandling för metastaserande sjukdom, eller under adjuvant behandling eller inom 6 månader efter den sista dosen

av adjuvant behandling, och ha ECOG-PS 0-1. För att inkluderas i studien måste patienternas totala bilirubin vara $\leq 1,5$ mg/dl och ASAT och ALAT ≤ 3 gånger övre normalgränsen (ULN) eller ≤ 5 gånger ULN vid levermetastaser.

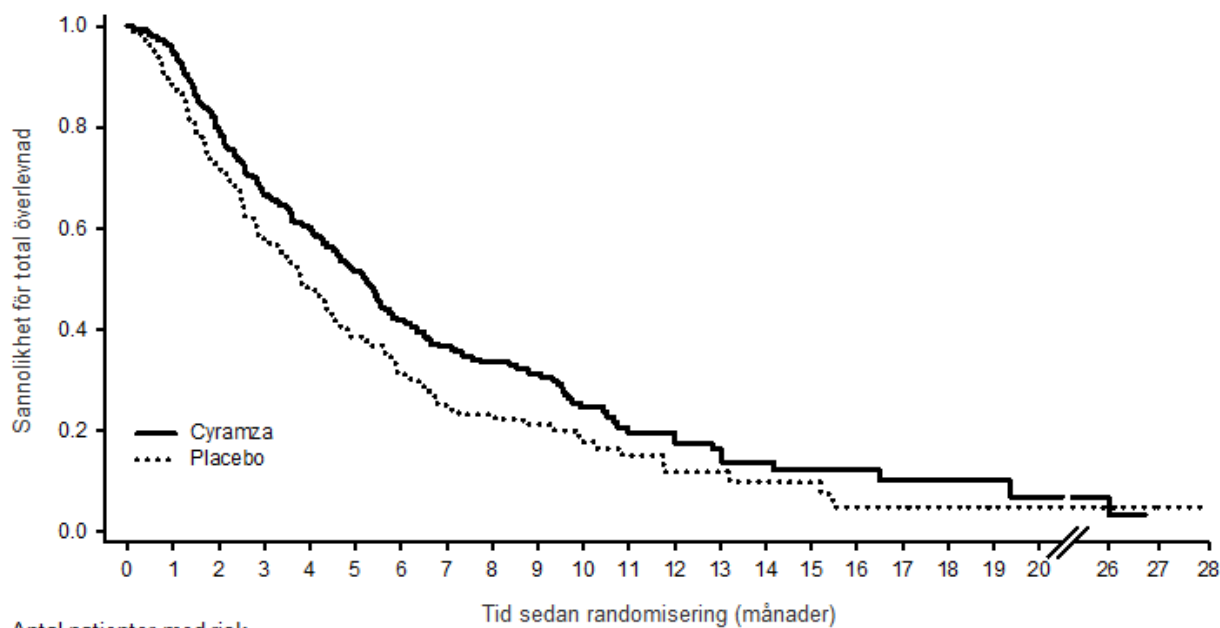
Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till intravenös infusion med Cyramza 8 mg/kg (n= 238) eller placebo (n= 117) varannan vecka. Randomiseringen stratifierades efter viktnedgång under de föregående 3 månaderna (≥ 10 % respektive <10 %), geografiskt område och den primära tumörens placering (magsäck respektive gastroesofageala övergången). Demografi och sjukdomskaraktäristika var balanserade vid baseline. ECOG-PS var 1 för 72 % av patienterna. Inga patienter med Child-Pugh B eller C levercirros rekryterades till REGARD. 11 % av patienterna behandlade med Cyramza och 6 % av patienterna som fick placebo avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Total överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza jämfört med patienter som fick placebo (riskkvot [HR] 0,776; 95 % KI: 0,603-0,998; p= 0,0473), motsvarande en minskning på 22 % av risken för dödsfall och en ökning av medianöverlevnad till 5,2 månader för Cyramza jämfört med 3,8 månader för placebo. Progressionsfri överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza jämfört med patienter som fick placebo (riskkvot [HR] 0,483; 95 % KI: 0,376-0,620; p<0,0001), motsvarande en minskning på 52 % av risken för progression eller dödsfall och en ökning av median-PFS till 2,1 månader för Cyramza jämfört med 1,3 månader för placebo. Effekresultat visas i tabell 11.

Tabell 11: Sammanfattning av effektdata – ITT-population

	Cyramza N=238	Placebo N=117
Total överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	5,2 (4,4, 5,7)	3,8 (2,8, 4,7)
HR (95 % KI)	0,776 (0,603, 0,998)	
Stratifierat log-rank p-värde	0,0473	
Progressionsfri överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	2,1 (1,5, 2,7)	1,3 (1,3, 1,4)
HR (95 % KI)	0,483 (0,376, 0,620)	
Stratifierat log-rank p-värde	<0,0001	
12 veckors PFS-frekvens % (95 % KI)	40,1 (33,6, 46,4)	15,8 (9,7, 23,3)

Förkortningar: KI = konfidensintervall

Figur 3: Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad för Cyramza jämfört med placebo i REGARD



	Antal patienter med risk										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cyramza	238	154	92	49	17	7	3	0	0	0	0
Placebo	117	66	34	20	7	4	2	1	0	0	0

Baserat på begränsade data från REGARD avseende patienter med HER2-positiv adenokarcinom i magsäcken eller i gastroesofageala övergången och patienter som tidigare behandlats med trastuzumab (i RAINBOW) anses det osannolikt att Cyramza har en skadlig effekt eller ingen effekt på patienter med HER2-positiv magsäckscancer. Icke-stratifierade *post hoc* subgruppsanalyser från patienter i RAINBOW som tidigare behandlats med trastuzumab (n=39) tyder på en fördel avseende överlevnad för dessa patienter (HR 0,679, 95 % KI 0,327, 1,419) och visade en fördel avseende progressionsfri överlevnad (PFS) (HR 0,399, 95% KI 0,194, 0,822).

Kolorektal cancer

RAISE

RAISE var en global, randomiserad, dubbelblind studie av Cyramza plus FOLFIRI jämfört med placebo plus FOLFIRI på patienter med metastaserad kolorektal cancer som haft sjukdomsprogression under pågående eller efter första linjens behandling med bevacizumab, oxaliplatin och en fluoropyrimidin. Patienterna skulle ha ECOG PS (Performance status) 0 eller 1 och ha drabbats av sjukdomsprogression inom 6 månader efter den sista dosen av första linjens behandling. Patienterna skulle ha adekvat lever-, njur och koagulationsfunktion. Patienter med tidigare okontrollerad ärftlig eller förvärvad blödning eller trombotisk sjukdom, som nyligen haft en allvarlig blödning (av grad ≥ 3) eller som haft en arteriell trombotisk händelse (ATE) inom de föregående 12 månaderna innan randomiseringen exkluderades. Patienter exkluderades även om de hade haft antingen: en ATE, grad 4 hypertoni, grad 3 proteinuri, grad 3-4 blödning eller tarmperforation under första linjens behandling med bevacizumab.

Totalt 1072 patienter randomiserades (1:1) till att få antingen Cyramza (n= 536) 8 mg/kg eller placebo (n= 536), i kombination med FOLFIRI. Alla läkemedel gavs intravenöst. FOLFIRI regimen var: irinotekan 180 mg/m² administrerat under 90 minuter och folsyra 400 mg/m² administrerat samtidigt under 120 minuter; följt av bolus 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² under 2 till 4 minuter; följt av 5-FU 2400 mg/m² administrerat som kontinuerlig infusion under 46 till 48 timmar. Behandlingscyklerna i både grupperna upprepades varannan vecka. Patienter som avbröt en eller flera komponenter av behandlingen tilläts fortsätta behandlingen med de övriga behandlingskomponenterna till

sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Primärt effektmått var total överlevnad (overall survival, OS) och sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS), objektiv svarsfrekvens (ORR) och livskvalitet (QoL) mätt med European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ C30. Randomiseringen stratifierades efter geografiskt område, tumörens KRAS status (mutant eller vildtyp) och tid till sjukdomsprogression (TTP) från start av första linjens behandling (<6 månader respektive ≥6 månader).

För ITT populationen var demografi och karakteristika vid studiens början generellt balanserade mellan grupperna. Medianåldern var 62 år och 40 % av patienterna var ≥65 år; 57 % av patienterna var män; 76 % var kaukasier och 20 % asiater; 49 % hade ECOG-PS 0; 49 % av patienterna hade KRAS-muterade tumörer; och 24 % av patienterna hade TTP <6 månader från start av första linjens behandling. Systemisk cancerbehandling efter utsättande gavs till 54 % av patienterna som fick Cyramza plus FOLFIRI och 56 % av patienterna som fick placebo plus FOLFIRI.

Total överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus FOLFIRI jämfört med patienter som fick placebo plus FOLFIRI (riskkvot [HR] 0,844; 95 % KI: 0,730-0,976; p=0,0219). Det var en ökning av medianöverlevnad på 1,6 månader till fördel för gruppen Cyramza plus FOLFIRI: 13,3 månader i gruppen som fick Cyramza plus FOLFIRI och 11,7 månader i gruppen som fick placebo plus FOLFIRI. Progressionsfri överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus FOLFIRI jämfört med patienter som fick placebo plus FOLFIRI (riskkvot [HR] 0,793; 95 % KI: 0,697-0,903; p=0,0005). Det var en ökning av median PFS på 1,2 månader till fördel för gruppen Cyramza plus FOLFIRI: 5,7 månader i gruppen som fick Cyramza plus FOLFIRI och 4,5 månader i gruppen som fick placebo plus p FOLFIRI. Effektnät resultat visas i tabell 12 samt figurerna 4 och 5.

Förbestämda analyser av OS och PFS utifrån stratifieringsfaktorer utfördes. HR för OS var 0,82 (95 % KI: 0,67-1,0) hos patienter med KRAS vildtyptumör och 0,89 (95 % KI: 0,73-1,09) hos patienter med KRAS-muterade tumörer. För patienter med TTP ≥6 månader från start av första linjens behandling var HR för OS 0,86 (95 % KI: 0,73-1,01) och 0,86 (95 % KI: 0,64-1,13) för patienter med TTP <6 månader från start av första linjens behandling.

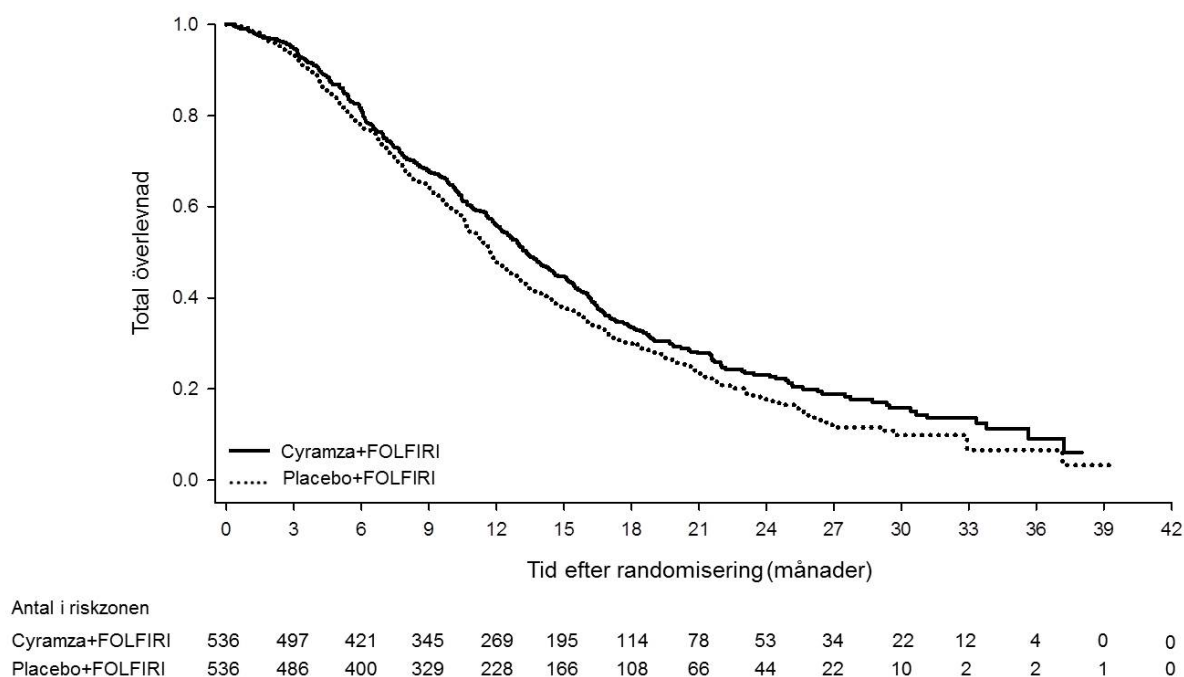
Förbestämda analyser av både PFS och OS baserat på ålder (<65 och ≥65 år), kön, etniskt ursprung, ECOG PS (0 eller ≥ 1), antal involverande organ, endast levermetastaser, primärtumörens placering (kolon eller rektum), nivå av carcinoembryonalt antigen (<200 µg/l, ≥200 µg/l) visade samtliga en behandlingseffekt till fördel för behandling med Cyramza plus FOLFIRI jämfört med placebo plus FOLFIRI. I 32 av de 33 förbestämda subgruppsanalyserna av OS var HR <1,0. Den subgrupp med HR >1 innefattade patienter med sjukdomsprogression < 3 månader från start av första linjens behandling med bevacizumab (HR 1,02 [95 % KI: 0,68-1,55]). Detta är en subgrupp som kan anses ha en aggressiv sjukdom som är relativt okänslig för första linjens behandling. I båda behandlingsarmarna, hade patienter som upplevt någon grad av neutropeni en längre överlevnad än de som inte fick neutropeni. Ökningen av medianvärdet för OS mellan patienter med eller utan neutropeni var högre i Cyramza plus FOLFIRI-armen (16,1 månader jämfört med 10,7 månader) jämfört med patienter med eller utan neutropeni i placebo plus FOLFIRI-armen (12,6 månader jämfört med 10,7 månader).

Tabell 12: Sammanfattning av effektdata – ITT-population

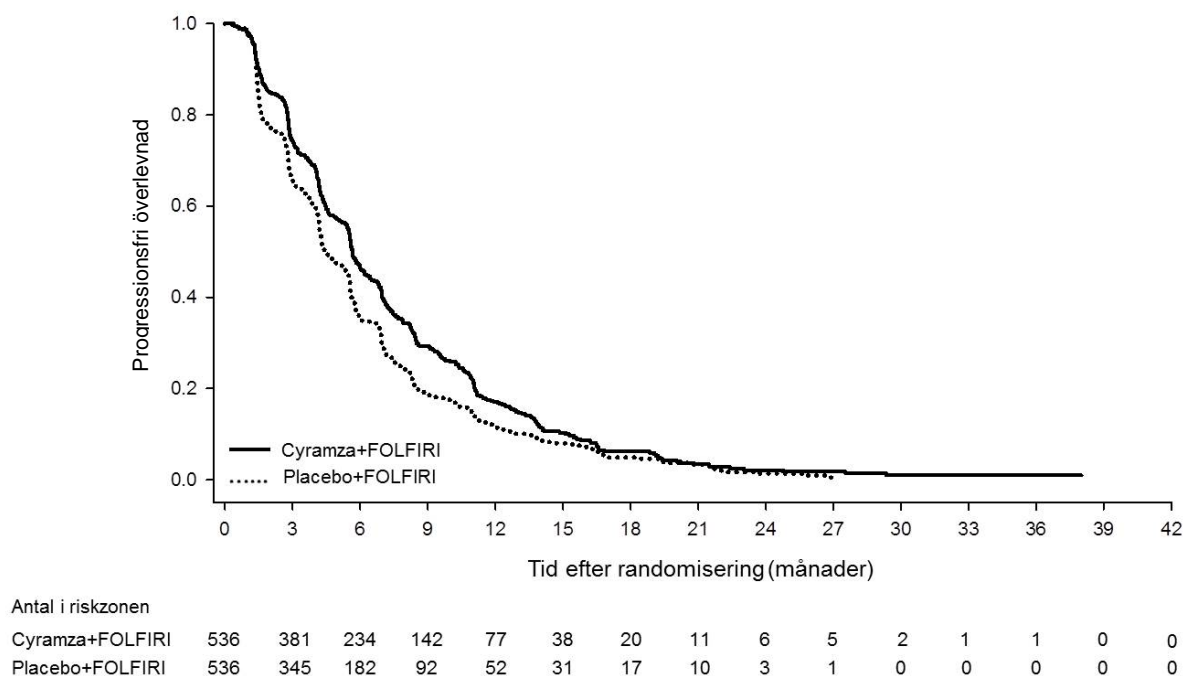
	Cyramza plus FOLFIRI N=536	Placebo plus FOLFIRI N=536
Total överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	13,3 (12,4, 14,5)	11,7 (10,8, 12,7)
HR (95 % KI)	0,84 (0,73, 0,98)	
Stratifierat log-rank p-värde	0,022	
Progressionsfri överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	5,7 (5,5, 6,2)	4,5 (4,2, 5,4)
HR (95 % KI)	0,79 (0,70, 0,90)	
Stratifierat log-rank p-värde	<0,001	

Förkortningar: KI = konfidensintervall

Figur 4: Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad för Cyramza plus FOLFIRI jämfört med placebo plus FOLFIRI i RAISE



Figur 5: Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad för Cyramza plus FOLFIRI jämfört med placebo plus FOLFIRI i RAISE



ORR var likvärdig för båda behandlingsgrupperna (13,4 % för ramucirumab plus FOLFIRI jämfört med 12,5 % för placebo plus FOLFIRI). Frekvensen för sjukdomskontroll (fullständig respons plus partiell respons plus stabil sjukdom) var numeriskt högre hos patienter i ramucirumab plus FOLFIRI gruppen jämfört med placebo plus FOLFIRI gruppen (74,1 % respektive 68,8 %). För EORTC QLQ-C30 rapporterade patienter i behandlingsgruppen med ramucirumab plus FOLFIRI en övergående

minskning av QoL i de flesta skalor jämfört med patienter i behandlingsgruppen med placebo plus FOLFIRI. Färre skillnader mellan grupperna rapporterades efter den första månadens behandling.

NSCLC

REVEL

REVEL, en randomiserad, dubbelblind studie av Cyramza plus docetaxel jämfört med placebo plus docetaxel, utfördes på 1253 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC av skivepitel- eller icke-skivepiteltyp med sjukdomsprogression under pågående eller efter en platinabaserad behandling. Primärt effektmått var total överlevnad (overall survival, OS). Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få Cyramza plus docetaxel (n=628) eller placebo plus docetaxel (n=625). Randomiseringen stratifierades efter geografiskt område, kön, tidigare underhållsbehandling och ECOG PS. Cyramza 10 mg/kg respektive placebo i kombination med docetaxel 75 mg/m² administrerades via intravenös infusion dag 1 i en 21-dagarscykel. Studiensite i Östasien administrerade en reducerad dos av docetaxel på 60 mg/m² var 21:a dag. Patienter som nyligen haft allvarlig lung-, gastrointestinal- eller postoperativ blödning, tecken på CNS-blödning, tumör involverad i större luftväg eller blodkärl, kaviterande tumör, tidigare större blödning eller okontrollerad trombotisk sjukdom exkluderades. Dessutom var patienter som fick någon form av antikoagulantia och/eller kronisk behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller andra läkemedel för att förhindra blodpropp, eller de med obehandlade, kliniskt instabila metastaser i hjärna/CNS undantagna. Acetylsalicylsyra i doser upp till 325 mg/dag var tillåtet (se avsnitt 4.4). Ett begränsat antal icke-kaukasiska, därav färgade patienter (2,6%) inkluderades. Därför finns det begränsad erfarenhet av kombinationen av ramucirumab och docetaxel hos dessa patienter med framskriden icke småcellig lungcancer samt hos patienter med nedsatt njurfunktion, hjärt-kärlsjukdom och övervikt.

Patientdemografi och sjukdomskaraktäristika vid studiens början var generellt balanserade mellan grupperna: medianåldern var 62 år; 67 % av patienterna var män; 82 % var kaukasier, 13 % asiater; ECOG-PS var 0 för 32 % av patienterna och 1 för 67 % av patienterna; 73 % av patienterna hade icke-skivepitelhistologi och 26 % hade skivepitelhistologi. De vanligaste föregående behandlingarna inkluderade pemetrexed (38 %), gemcitabin (25 %), taxan (24 %) och bevacizumab (14 %); 22 % av patienterna hade tidigare fått underhållsbehandling. Durationen av docetaxelbehandling var i median 14,1 veckor för gruppen som fick ramucirumab och docetaxel (med en median på 4,0 infusioner) och 12,0 veckor för gruppen som fick placebo och docetaxel (med en median på 4,0 infusioner).

Total överlevnad var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus docetaxel jämfört med patienter som fick placebo plus docetaxel (riskkvot [HR] 0,857; 95 % KI: 0,751-0,979; p=0,024). En ökning av medianöverlevnad på 1,4 månader sågs, till fördel för gruppen Cyramzaplus docetaxel: 10,5 månader i gruppen som fick Cyramza plus docetaxel och 9,1 månader i gruppen som fick placebo plus docetaxel. Progressionsfri överlevnad (PFS) var statistiskt signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus docetaxel jämfört med patienter som fick placebo plus docetaxel (riskkvot [HR] 0,762; 95 % KI: 0,677-0,859; p<0,001). En ökning av median PFS på 1,5 månader sågs, till fördel för gruppen Cyramza plus docetaxel; 4,5 månader i gruppen som fick Cyramza plus docetaxel och 3 månader i gruppen som fick placebo plus docetaxel. Objektiv svarsfrekvens, ORR, (fullständigt svar [CR] + partiellt svar [PR]) var signifikant bättre hos patienter som fick Cyramza plus docetaxel jämfört med patienter som fick placebo plus docetaxel (22,9 % jämfört med 13,6 %, p<0,001). Den primära analysen av livskvalitet visade liknande tid till försämring för samtliga Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) poäng mellan behandlingsgrupperna.

En konsekvent förbättring (ramucirumab plus docetaxel jämfört med placebo plus docetaxel) observerades i viktiga subgrupper för PFS och OS. Resultat för OS subgrupper inkluderade följande: icke-skivepitelhistologi (riskkvot [HR] 0,83; 95% KI: 0,71-0,97; median OS [mOS]: 11,1 jämfört med 9,7 månader) och skivepitelhistologi (riskkvot [HR] 0,88; 95% KI: 0,69-1,13; mOS: 9,5 jämfört med 8,2 månader); patienter som tidigare fått underhållsbehandling (riskkvot [HR] 0,69; 95% KI: 0,51-0,93; mOS: 14,4 jämfört med 10,4 månader); tid sedan start av föregående behandling <9 månader (riskkvot [HR] 0,75; 95% KI: 0,64-0,88; mOS: 9,3 jämfört med 7,0 månader); patienter <65 år (riskkvot [HR] 0,74; 95% KI: 0,62-0,87; mOS: 11,3 jämfört med 8,9 månader). En trend mot mindre effekt med stigande ålder har observerats hos patienter som behandlats med ramucirumab plus

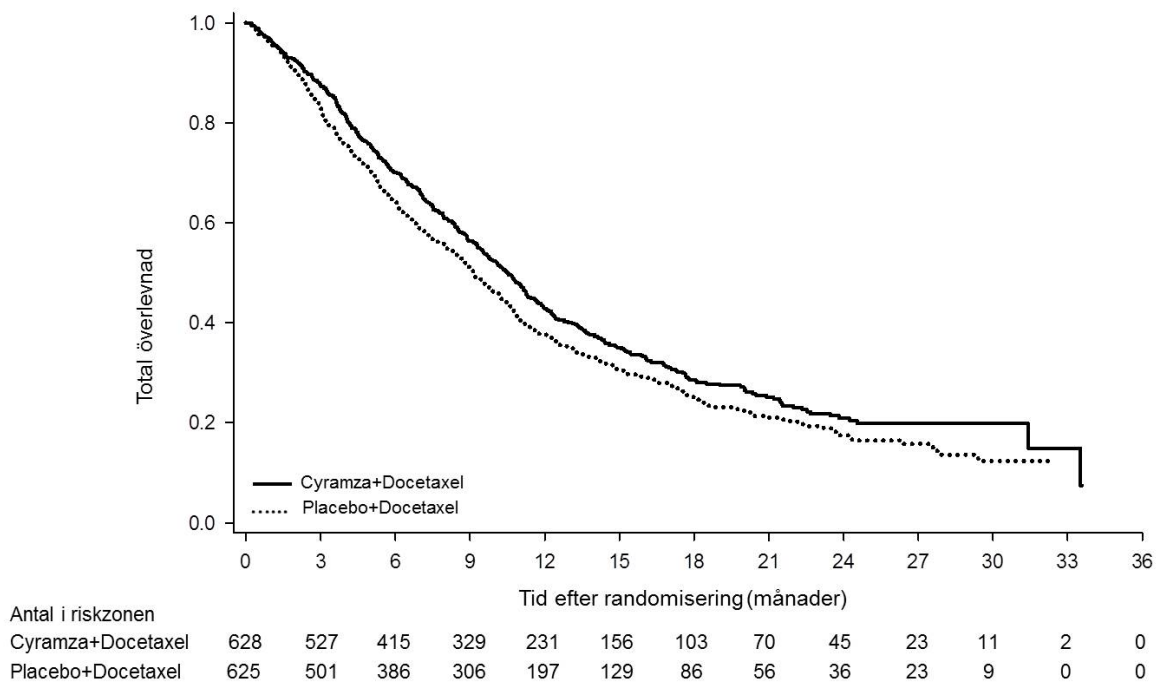
docetaxel för behandling av avancerad NSCLC med sjukdomsprogression efter platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1). Ingen skillnad i effekt mellan behandlingsarmarna har observerats i subgruppen med patienter ≥ 65 år (OS HR 1,10; 95% KI: 0,89, 1,36; median OS [mOS]: 9.2 jämfört med 9.3 månader, se avsnitt 4.4), patienter som tidigare fått behandling med taxaner (HR 0,81; 95% KI: 0,62-1,07; mOS 10,8 jämfört med 10,4 månader) och de som startat tidigare behandling ≥ 9 månader (HR 0,95; 95% KI: 0,75-1,2; mOS: 13.7 jämfört med 13,3 månader). Effekttresultat visas i tabell 13.

Table 13: Sammanfattning av effektdata – ITT population

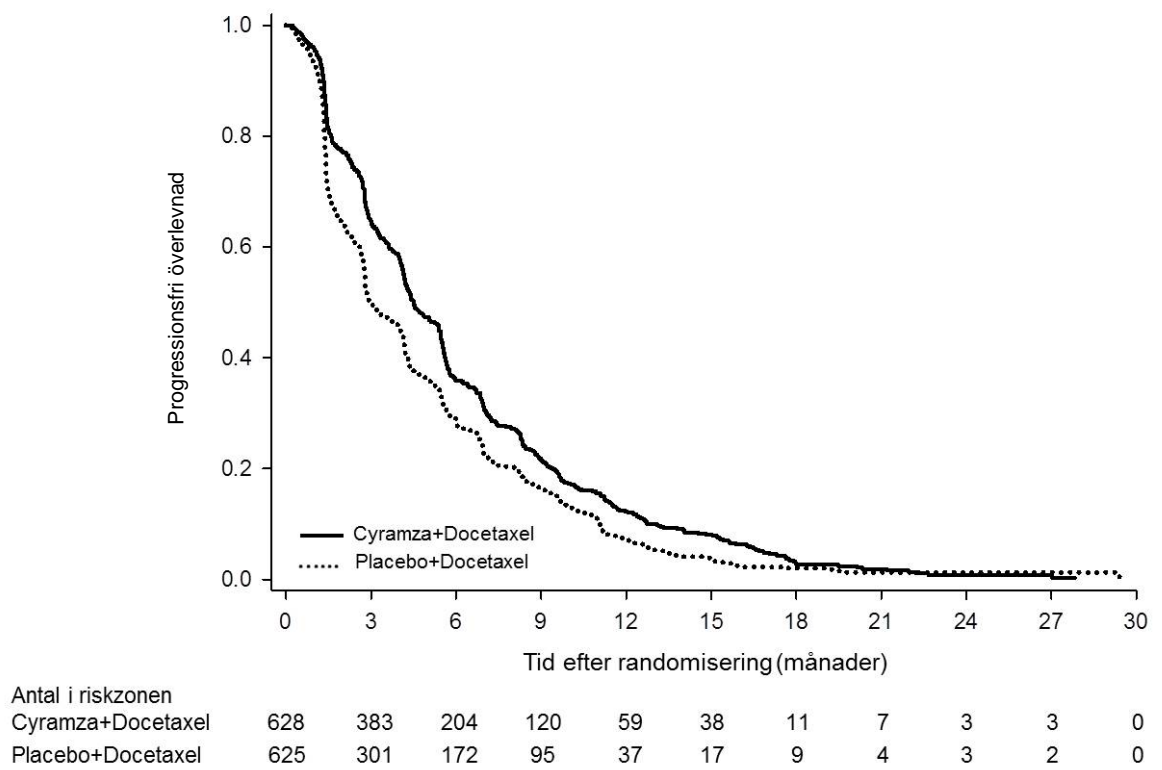
	Cyramza plus docetaxel N=628	Placebo plus docetaxel N=625
Total överlevnad, månader		
Median – månader (95 % KI)	10,5 (9,5, 11,2)	9,1 (8,4, 10,0)
HR (95 % KI)	0,857 (0,751, 0,979)	
Stratifierat log-rank p-värde	0,024	
Progressionsfri överlevnad, månader		
Median (95 % KI)	4,5 (4,2, 5,4)	3,0 (2,8, 3,9)
HR (95 % KI)	0,762 (0,677, 0,859)	
Stratifierat log-rank p-värde	<0,001	
Objektiv svarsfrekvens (CR + PR)		
Frekvens – procent (95 % KI)	22,9 (19,7, 26,4)	13,6 (11,0, 16,5)
Stratifierat CMH p-värde	<0,001	

Förkortningar: KI = konfidensintervall, CR= fullständigt svar, PR= partiellt svar, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

Figur 6: Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad för Cyramza plus docetaxel jämfört med placebo plus docetaxel i REVEL



Figur 7: Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad för Cyramza plus docetaxel jämfört med placebo plus docetaxel i REVEL



Patienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) ≥ 2
Patienter med ECOG-PS ≥ 2 exkluderades från de pivotala studierna för alla indikationerna. Säkerheten och effekten för Cyramza hos den här patientpopulationen är således okänd.

Immunogenicitet

Patienter i två fas 3-studier, RAINBOW och REGARD testades ett flertal gånger för antikroppar mot läkemedel (anti-drug antibodies, ADA). Prov från 956 patienter testades, 527 patienter behandlade med ramucirumab och 429 patienter behandlade med kontroll. 11 (2,2 %) av patienterna behandlade med ramucirumab och två (0,5 %) av patienterna behandlade med kontroll utvecklade ADA. Inga patienter med ADA drabbades av en infusionsrelaterad reaktion. Inga patienter hade neutraliserande antikroppar mot ramucirumab. Data är otillräckliga för att bedöma effekten av ADA på ramucirumabs effekt eller säkerhet.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Cyramza för samtliga grupper av den pediatrika populationen för adenokarcinom i magsäcken, adenokarcinom i kolon och rektum och lungcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter doseringen 8 mg/kg varannan vecka var det geometriska medelvärdet för ramucirumab C_{min} i serum hos patienter med avancerad magsäckscancer 49,5 $\mu\text{g/ml}$ (intervall 6,3-228 $\mu\text{g/ml}$) respektive 74,4 $\mu\text{g/ml}$ (intervall 13,8-234 $\mu\text{g/ml}$) före administrering av den fjärde respektive den sjunde dosen av ramucirumab, administrerat som monoterapi.

Efter doseringen 8 mg/kg varannan vecka i kombination med FOLFIRI var det geometriska medelvärdet för ramucirumab C_{min} i serum hos patienter med metastaserad kolorektal cancer 46,3 $\mu\text{g/ml}$ (intervall 7,7-119 $\mu\text{g/ml}$) respektive 65,1 $\mu\text{g/ml}$ (intervall 14,5-205 $\mu\text{g/ml}$) före administrering av den tredje respektive den femte dosen av ramucirumab.

Efter doseringen 10 mg/kg var tredje vecka var det geometriska medelvärdet för ramucirumab C_{min} i serum hos patienter med NSCLC 28,3 $\mu\text{g/ml}$ (intervall 2,5-108 $\mu\text{g/ml}$) respektive 38,4 $\mu\text{g/ml}$ (intervall 3,1-128 $\mu\text{g/ml}$) före administrering av den tredje respektive den femte dosen av ramucirumab, administrerat i kombination med docetaxel.

Absorption

Cyramza administreras som en intravenös infusion. Inga studier har utförts med andra administreringssätt.

Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetik (PopPK) var den genomsnittliga (% koefficient av variation [CV %]) distributionsvolymen för ramucirumab vid steady state 5,4 l (15 %).

Metabolism

Metabolismen för ramucirumab har inte studerats. Antikroppar elimineras huvudsakligen via katabolism.

Eliminering

Baserat på PopPK var genomsnittlig (CV %) clearance för ramucirumab 0,015 l/timme (30 %) och den genomsnittliga halveringstiden var 14 dagar (20 %).

Tid- och dosberoende

Det fanns ingen tydlig avvikelse från dosproportionalitet i farmakokinetiken för ramucirumab från 6 mg/kg till 20 mg/kg. En ackumuleringskvot på 1,5 observerades för ramucirumab vid dosering

varannan vecka. Enligt simuleringar utförda med PopPK-modellen skulle steady-state uppnås vid den sjätte dosen.

Äldre

Baserat på PopPK observerades ingen skillnad i ramucirumabexponering hos patienter ≥ 65 år jämfört med patienter < 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika studier har utförts för att utvärdera effekt av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för ramucirumab. Baserat på PopPK var ramucirumabexponeringen likartad hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] ≥ 60 till < 90 ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl ≥ 30 till < 60 ml/min) och gravt nedsatt njurfunktion (CrCl 15-29 ml/min) jämfört med patienter med normal njurfunktion (CrCl ≥ 90 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier har utförts för att utvärdera effekt av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för ramucirumab. Baserat på PopPK var ramucirumabexponeringen hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> 1,0$ - $1,5$ övre normalgränsen (ULN) oavsett ASAT eller totalt bilirubin $\leq 1,0$ ULN och ASAT $> ULN$) eller måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> 1,5$ - $3,0$ ULN oavsett ASAT) jämförbar med patienter med normal leverfunktion (totalt bilirubin och ASAT $\leq ULN$). Ramucirumab har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> 3,0$ ULN oavsett ASAT).

Andra särskilda populationer

Baserat på PopPK har följande kovariater ingen påverkan på ramucirumabs disposition: ålder, kön, etnisk tillhörighet, kroppsvikt, albuminnivå.

Förhållande exponering-respons

Effekt

Analys av exponering-respons indikerar att effekt var korrelerad med exponeringen för ramucirumab i pivotala studier. Effekt, mätt med OS och PFS, var associerad med ökad exponering för ramucirumab uppnådd med 8 mg/kg som gavs varannan vecka och med 10 mg/kg ramucirumab som gavs var tredje vecka.

Säkerhet

I RAINBOW ökade incidensen av hypertension, neutropeni och leukopeni av grad ≥ 3 med högre exponering för ramucirumab.

I RAISE ökade incidensen av neutropeni av grad ≥ 3 med högre exponering för ramucirumab.

I REVEL ökade incidensen av febril neutropeni och hypertension av grad ≥ 3 med högre exponering för ramucirumab.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

Inga djurstudier har utförts för att testa ramucirumab för eventuell karcinogenicitet eller gentoxicitet.

De målorgan som identifierades i studier av allmäntoxicitet på cynomolgusapor var njurar (glomerulonefrit), skelett (förtjockning av och onormal endokondral benbildning av epifysplatta) och reproduktionsorgan hos honor (minskad vikt på äggstockar och livmoder). En liten inflammation och/eller mononukleär cellinfiltration sågs i flera organ.

Reproduktionsstudier med ramucirumab har inte utförts, men djurmodeller visar en koppling mellan angiogenes, VEGF samt VEGF-receptor 2 och viktiga aspekter av reproduktion hos honor, embryofetal och postnatal utveckling. Baserat på verkningsmekanismen för ramucirumab är det troligt

att ramucirumab hämmar angiogenes hos djur och får negativa effekter på fertilitet (ovulation), placentautveckling, foster och postnatal utveckling.

En engångsdos av ramucirumab påverkade inte sårhäkning hos apor på en incisionsmodell av hud i normal tjocklek.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidinmonohydroklorid
Natriumklorid
Glycin (E640)
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Cyramza ska inte administreras eller blandas med glukoslösningar.
Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
3 år

Efter spädning

Om beredningsföreskrifterna har följts innehåller infusionslösningar av Cyramza inga antimikrobiella konserveringsmedel.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för färdigberedd Cyramza i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning har påvisats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C eller i 4 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, om inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp av klorbutylgummi, en aluminiumförsigling och ett polypropylenlock.
50 ml lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp av klorbutylgummi, en aluminiumförsigling och ett polypropylenlock.

Förpackning med 1 injektionsflaska à 10 ml.
Förpackning med 2 injektionsflaskor à 10 ml.

Förpackning med 1 injektionsflaska à 50 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Skaka inte injektionsflaskan.

Förbered infusionslösningen med aseptisk teknik för att garantera att den beredda lösningen är steril.

En injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Inspektera innehållet i injektionsflaskan för att upptäcka partiklar och missfärgning (koncentratet till infusionslösningen ska vara klart till lätt opalescent och färglöst till lätt gulaktigt utan synliga partiklar) före spädning. Om injektionsflaskan innehåller partiklar eller missfärgning ska den kasseras.

Beräkna den dos och volym av ramucirumab som krävs för att bereda infusionslösningen. Injektionsflaskorna innehåller antingen 100 mg eller 500 mg som en 10 mg/ml lösning av ramucirumab. Använd bara natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning som spädningsmedel.

Vid användning av en förfylld infusionsförpackning för intravenöst bruk

Baserat på beräknad volym av ramucirumab, ta bort motsvarande volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning från den förfyllda 250 ml förpackningen för intravenös infusion. Överför den beräknade volymen av ramucirumab med aseptisk teknik till infusionsförpackningen. Den slutliga volymen i infusionsförpackningen ska vara 250 ml. Infusionsförpackningen ska vändas försiktigt för att säkerställa adekvat blandning. Infusionslösningen FÅR EJ FRYSAS ELLER SKAKAS. Späd INTE med andra lösningar och infundera inte tillsammans med andra elektrolyter eller läkemedel.

Vid användning av en tom infusionsförpackning för intravenöst bruk

Överför den beräknade volymen av ramucirumab med aseptisk teknik till den tomma infusionsförpackningen. Tillför tillräcklig mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning till infusionsförpackningen för att erhålla totalvolymen 250 ml. Infusionsförpackningen ska vändas försiktigt för att säkerställa adekvat blandning. Infusionslösningen FÅR EJ FRYSAS ELLER SKAKAS. Späd INTE med andra lösningar och infundera inte tillsammans med andra elektrolyter eller läkemedel.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt för att upptäcka partiklar före administrering. Om partiklar upptäcks ska infusionslösningen kasseras.

Kassera all oanvänd ramucirumab som är kvar i injektionsflaskan eftersom produkten inte innehåller antimikrobiella konserveringsmedel.

Administrera via infusionspump. En separat infusionsslang med ett proteinbesparande filter med storleken 0,22 mikrometer måste användas för infusionen och slangen måste spolvas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning efter avslutad infusion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/957/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 december 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Eli Lilly S.A.
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning>**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska skicka in resultaten från den randomiserade dosfinnande farmakokinetiska (PK) och säkerhetsstudien på ramucirumab i monoterapi (14T-MC-JVDB). Denna fas II studie kommer att utvärdera PK och säkerhet av olika dosregimer av ramucirumab, inklusive högre doser än den godkända dosen på 8 mg/kg varannan vecka för andra linjen vid adenocarcinom i magen.	01/04/2017 (PK resultat) 01/04/2018 (Final CSR och säkerhetsresultat)
Post-authorisation effektstudie (PAES): För att undersöka det potentiella sambandet mellan biomarkörer (VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 och sVEGFR3 från plasma, VEGFR2 IHC, ytterligare KRAS, NRAS och BRAF mutationer) och effektresultat (PFS, OS), ska MAH lämna in resultaten av en biomarköranalys från RAISE translationell forskningspopulation. - Korrelationen med VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 och sVEGFR3 från plasma, VEGFR2 IHC lämnas in - Korrelationen med ytterligare KRAS-, NRAS- och BRAF-mutationer lämnas in	30 juni 2016 30 sept 2016

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG – 10 ml injektionsflaska

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cyramza 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
ramucirumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller 10 mg ramucirumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: histidin, histidinmonohydroklorid, natriumklorid, glycin, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

100 mg/10 ml

1 injektionsflaska

2 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/957/001 – 1 injektionsflaska à 10 ml
EU/1/14/957/002 – 2 injektionsflaskor à 10 ml

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG - 50 ml injektionsflaska****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cyramza 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
ramucirumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller 10 mg ramucirumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: histidin, histidinmonohydroklorid, natriumklorid, glycin, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

500 mg/50 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/957/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA – 10 ml injektionsflaska

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Cyramza 10 mg/ml sterilt koncentrat
ramucirumab
För intravenös användning efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA – 50 ml injektionsflaska

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Cyramza 10 mg/ml sterilt koncentrat
ramucirumab
För intravenös användning efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

500 mg/50 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Cyramza 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning ramucirumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cyramza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Cyramza
3. Hur du får Cyramza
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cyramza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cyramza är och vad det används för

Cyramza är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen ramucirumab som är en monoklonal antikropp. Det är ett specialiserat protein som kan känna igen och fästa vid ett annat protein i blodkärlen som kallas "VEGF receptor 2". Denna receptor behövs för utvecklingen av nya blodkärl. För att cancer ska växa måste nya blodkärl utvecklas. Genom att fästa vid och blockera "VEGF receptor 2" skär detta läkemedel av blodtillförseln till cancercellerna.

Cyramza ges i kombination med paklitaxel, ett annat läkemedel mot cancer, för att behandla avancerad cancer i magsäcken (eller cancer i övergången mellan matstrupen och magsäcken) hos vuxna vars sjukdom har försämrats efter behandling med cancerläkemedel.

Cyramza används för att behandla avancerad cancer i magsäcken (eller cancer i övergången mellan matstrupen och magsäcken) hos vuxna vars sjukdom har försämrats efter behandling med cancerläkemedel och för vilka behandling med Cyramza i kombination med paklitaxel inte är lämpligt.

Cyramza används för att behandla avancerad cancer i kolon eller rektum (delar av tjocktarmen) hos vuxna. Det ges tillsammans med andra läkemedel som kallas "FOLFIRI kemoterapi" som inkluderar "5-fluorouracil", "folsyra" och "irinotekan".

Cyramza ges i kombination med docetaxel, ett annat läkemedel mot cancer, för att behandla avancerad lungcancer hos vuxna vars sjukdom har försämrats efter behandling med cancerläkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du får Cyramza

Du ska inte få Cyramza

- om du är allergisk mot ramucirumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om röntgen visar att det finns en hålighet i lungcancer eller om lungcancer ligger nära stora blodkärl.

Varningar och försiktighet

Tala om för läkare eller sjuksköterska **innan** du får Cyramza om du:

- har någon sjukdom som ökar blödningsrisken. Tala också om för läkaren om du tar några läkemedel som kan öka blödningsrisken eller påverka blodets förmåga att koagulera. I dessa fall ska läkaren ta regelbundna blodprover för att kontrollera blödningsrisken.
- har lungcancer och nyligen har haft blödning från lungan (hostat upp klarrött blod) eller om du regelbundet tar icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller läkemedel som påverkar blodets levringsförmåga.
- har högt blodtryck. Cyramza kan öka förekomsten av högt blodtryck. Om du redan har högt blodtryck kommer läkaren att se till att det är under kontroll innan du får Cyramza. Läkaren kontrollerar blodtrycket och justerar vid behov blodtrycksläkemedlet under den tid du får behandling med Cyramza. Behandlingen med Cyramza kan behöva avbrytas tillfälligt tills det höga blodtrycket är under kontroll med läkemedel, eller avslutas permanent om blodtrycket inte går att kontrollera på ett lämpligt sätt.
- ska genomgå en planerad operation, om du nyligen har genomgått en operation eller om du har dålig sårhäkning efter en operation. Cyramza kan öka risken för problem med sårhäkning. Du ska inte få Cyramza under minst 4 veckor innan du ska genomgå en planerad operation, och läkaren beslutar när du kan påbörja behandlingen igen. Om du har ett sår som läker dåligt under behandlingen kan behandlingen med Cyramza avbrytas tills såret är helt läkt.
- har en allvarlig leversjukdom ("cirros") och sjukdomar som förknippas med denna, t.ex. stor vätskeansamling i buken ("ascites"). Läkaren kommer att diskutera om de eventuella fördelarna av behandlingen uppväger de eventuella riskerna för dig.
- har allvarliga njurproblem. Det finns begränsade data om användning av Cyramza till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Tala **omedelbart** med läkare eller sjuksköterska om något av följande gäller dig (eller om du är osäker) **under behandling** med Cyramza **eller när som helst därefter**:

- **Blockering i artärerna av en blodpropp** ("arteriella tromboemboliska händelser"): Cyramza kan leda till blodproppar i artärerna. Arteriella blodproppar kan leda till allvarliga sjukdomar, t.ex. hjärtinfarkt eller stroke. Symtom på en hjärtinfarkt kan omfatta bröstsmärta eller tyngdkänsla i bröstet. Symtom på en stroke kan omfatta plötslig domning eller svaghet i arm, ben och ansikte, förvirringskänsla, talsvårigheter eller svårigheter att förstå andra, plötsliga problem att gå eller balans- och koordineringsproblem eller plötslig yrsel. Behandlingen med Cyramza kommer att avslutas permanent om du får en blodpropp i artärerna.
- **Ett hål i tarmväggen** ("gastrointestinal perforation"): Cyramza kan öka risken för att utveckla ett hål i tarmväggen. Symtomen omfattar svår buksmärta, kräkningar, feber eller frossa. Behandling med Cyramza kommer att avslutas permanent om du får ett hål i tarmväggen.
- **Allvarlig blödning**: Cyramza kan öka risken för allvarlig blödning. Symtomen kan omfatta: extrem trötthet, svaghet, yrsel eller förändrad färg på avföringen. Behandlingen med Cyramza kommer att avslutas permanent om du får en allvarlig blödning.
- **Infusionsrelaterad reaktion**: Infusionsrelaterade reaktioner kan inträffa under behandling eftersom Cyramza ges som en intravenös infusion via dropp (se avsnitt 3). Läkaren eller sjuksköterskan kommer att kontrollera om du får biverkningar under infusionen. Symtomen kan omfatta; ökad muskelspänning, ryggvärk, bröstsmärta och/eller trånghet i bröstet, frossa, blodvallning, andningsproblem, väsande andning och stickningar eller domningar i händer eller fötter. Vid allvarliga fall kan symtomen omfatta andnöd orsakade av trånga luftvägar, snabbare

hjärtslag och svimningskänsla. Behandling med Cyramza kommer att avslutas permanent om du får en allvarlig infusionsrelaterad reaktion.

- **Onormala rörlignande förbindelser eller gångar i kroppen ("fistel"):** Cyramza kan öka risken för onormala rörlignande förbindelser eller gångar i kroppen mellan inre organ och hud eller andra vävnader. Behandlingen med Cyramza kommer att avslutas permanent om du får en fistel.
- **Onormala urinprov ("proteinuri"):** Cyramza kan öka risken för att utveckla eller förvärra onormala nivåer av protein i urinen. Behandling med Cyramza kan behöva avbrytas tillfälligt tills proteinnivån i urinen har minskat och därefter kan behandlingen återupptas med en lägre dos. Om proteinnivån i urinen inte minskar tillräckligt kan behandlingen avslutas permanent.
- **Inflammation i munnen ("stomatit"):** Cyramza kan, när det ges i kombination med kemoterapi, öka risken för att utveckla inflammation i munnen. Symtomen kan omfatta en brännande känsla i munnen, sårbildning, blåsor eller svullnad. Din läkare kan förskriva behandling som hjälper mot symtomen.
- **Feber eller infektion:** Du kan få en kroppstemperatur på 38°C eller mer under behandlingen (eftersom du kan ha färre vita blodkroppar än normalt, vilket är mycket vanligt). Symtom kan omfatta svettningar eller andra tecken på infektion, så som huvudvärk, smärta i armar och ben eller nedsatt aptit. Infektionen (blodförgiftning) kan bli allvarlig och orsaka dödsfall.
- **Äldre personer med lungcancer:** Din läkare kommer att noga utvärdera den lämpligaste behandlingen för dig.

Barn och ungdomar

Cyramza ska inte ges till patienter under 18 år eftersom det saknas information om hur det fungerar hos den här åldersgruppen.

Andra läkemedel och Cyramza

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, tala om det för läkaren innan du använder detta läkemedel. Du ska undvika att bli gravid när du får detta läkemedel och i minst 3 månader efter den sista dosen Cyramza. Tala med läkaren om vilket preventivmedel som passar dig bäst.

Eftersom Cyramza hämmar utvecklingen av nya blodkärl kan läkemedlet minska sannolikheten för att du blir gravid eller för att du kan behålla fostret. Det kan också skada det ofödda barnet. Du ska inte använda detta läkemedel om du är gravid. Om du blir gravid när du får behandling med Cyramza, kommer läkaren att diskutera om fördelarna med behandlingen är större än den eventuella risken för dig och det ofödda barnet.

Det är inte känt om läkemedlet passerar över i bröstmjolk och kan påverka ett barn som ammas. Därför ska du inte amma när du får behandling med Cyramza och i minst 3 månader efter att du fått den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt om Cyramza påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner. Om du får några symtom som påverkar din förmåga att koncentrera dig och reagera, ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän dessa effekter avtar.

Cyramza innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller natriumklorid.

En 10 ml injektionsflaska innehåller ungefär 17 mg natrium (mindre än 1 mmol).

En 50 ml injektionsflaska innehåller ungefär 85 mg natrium (3,7 mmol). Detta ska beaktas hos patienter som står på en saltfattig kost.

3. Hur du får Cyramza

Den här cancerbehandlingen ges av en läkare eller en sjuksköterska.

Dosering och administreringsfrekvens

Den mängd Cyramza som behövs för att behandla din sjukdom kommer att räknas ut av din läkare eller apotekspersonal på sjukhuset och beror på hur mycket du väger.

Rekommenderad dos Cyramza för behandling av magsäckscancer och för behandling av avancerad cancer i kolon eller rektum är 8 mg per kg kroppsvikt varannan vecka.

Rekommenderad dos Cyramza för behandling av lungcancer är 10 mg per kg kroppsvikt var tredje vecka.

Hur många infusioner du får beror på hur du svarar på behandlingen. Läkaren kommer att diskutera detta med dig.

Administreringsväg och administreringssätt

Cyramza är ett koncentrat till infusionslösning (även kallat "sterilt koncentrat"). Sjukhusapoteket, sjuksköterskan eller läkaren har spätt koncentratet i injektionsflaskan med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) före användning. Detta läkemedel ges som en infusion via dropp under en period om cirka 60 minuter.

Premedicinering

Du kan få andra läkemedel för att minska risken för en infusionsrelaterad reaktion innan du får Cyramza. Om du får en infusionsrelaterad reaktion under behandling med Cyramza, får du premedicinering vid alla efterföljande infusioner.

Dosjusteringar

Under varje infusion kommer läkaren eller sköterskan att kontrollera om du får biverkningar.

Om du får en infusionsrelaterad reaktion under behandlingen kommer du att få resten av den aktuella infusionen och alla efterföljande infusioner under en längre tidsperiod.

Mängden protein i urinen kommer att kontrolleras regelbundet under behandlingen. Beroende på proteinmängden, kan behandlingen med Cyramza avbrytas tillfälligt. När proteinmängden har sjunkit till en bestämd nivå, påbörjas behandlingen igen med en lägre dos.

Behandlingen med Cyramza avbryts tillfälligt om du:

- får högt blodtryck, tills det är under kontroll med blodtrycksläkemedel
- får sår-läkningsproblem, tills såret är läkt
- kommer att genomgå en planerad operation, fyra veckor före operation.

Behandlingen med Cyramza avslutas permanent om du:

- får en blodpropp i artärerna
- får ett hål i tarmväggen
- får en allvarlig blödning
- får en allvarlig infusionsrelaterad reaktion
- får högt blodtryck som inte kan kontrolleras med blodtrycksläkemedel

- får mer än en viss mängd protein i urinen eller om du utvecklar en allvarlig njursjukdom (nefrotiskt syndrom)
- får onormala rörlighetsförbindelser eller gångar i kroppen mellan inre organ och hud eller andra vävnader (fistel).

När du får Cyramza i kombination med paklitaxel eller docetaxel

Även paklitaxel och docetaxel ges som ett dropp i en ven (intravenös infusion) under en period på cirka 60 minuter. Om du får Cyramza i kombination med antingen paklitaxel eller docetaxel kommer Cyramza ges först.

Mängden paklitaxel respektive docetaxel beror på storleken på din kroppsytta. Läkaren eller sjukhusapoteket beräknar kroppsytan genom att mäta längd och vikt och därefter beräkna vilken dos som passar dig.

Rekommenderad dos paklitaxel är 80 mg per kvadratmeter (m²) kroppsytta en gång i veckan i tre veckor följt av en vecka utan behandling.

Rekommenderad dos docetaxel är 75 mg per kvadratmeter (m²) kroppsytta en gång var tredje vecka.

Om du är av östasiatiskt ursprung, kan du få en reducerad startdos docetaxel på 60 mg per kvadratmeter (m²) kroppsytta en gång var tredje vecka.

Innan du får en infusion med paklitaxel får du lämna blodprov för att kontrollera att du har tillräckligt med blodkroppar och att levern fungerar bra.

Läs bipacksedeln för paklitaxel respektive docetaxel för ytterligare information.

När du får Cyramza i kombination med FOLFIRI

FOLFIRI kemoterapi ges som intravenös infusion, efter att infusionen av Cyramza har avslutats. Läs bipackseden för de andra läkemedlen som är en del av din behandling för att se om de passar dig. Om du är osäker, fråga din läkare, farmaceut eller sjuksköterska om det finns någon anledning att du inte kan få dessa läkemedel.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala **omedelbart** om för läkaren om du drabbas av någon av följande allvarliga biverkningar som har observerats under behandling med Cyramza (se även **Vad du behöver veta innan du använder Cyramza**):

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- **hål i tarmväggen:** det här är ett hål som utvecklas i magsäcken eller tarmen. Symtomen omfattar svår buksmärta, kräkningar, feber eller frossa
- **allvarlig blödning i tarmen:** symtomen kan omfatta extrem trötthet, svaghet, yrsel eller förändrad färg på avföringen
- **blodproppar i artärerna:** arteriella blodproppar kan leda till en hjärtinfarkt eller en stroke. Symtom på en hjärtinfarkt kan omfatta bröstsmärta eller tyngdkänsla i bröstet. Symtom på en stroke kan omfatta plötslig domning eller svaghet i arm, ben och ansikte, känsla av förvirring, talsvårigheter eller svårigheter att förstå andra, plötsliga problem att gå eller balans- och koordineringsproblem eller plötslig yrsel.

Tala om läkaren om du drabbas av någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

-
- lågt antal vita blodkroppar (kan öka risken för infektion)
- känsla av trötthet eller svaghet

- näsblödning
- diarré
- inflammation i slemhinnan i munnen
- buksmärta
- lågt antal blodplättar (blodkroppar som hjälper blodet att koagulera)
- högt blodtryck
- svullnad av händer, fötter och ben på grund av vätskeansamling
- protein i urinen (onormalt urinprov)
- inflammation i andra delar av kroppen, så som matsmältningsorgan eller luftvägar
- feber tillsammans med lågt antal vita blodkroppar
- rodnad, svullnad, domningar/stickningar eller smärta och/eller hudfjällning på händer och/eller fötter (kallas hand-fot syndromet)
- låga nivåer i blodet av ett protein som kallas albumin.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- huvudvärk
- låga nivåer av kalium i blodet (hypokalemi) som kan leda till muskelsvaghet, ryckningar eller onormal hjärtrytm
- låga nivåer av natrium i blodet (hyponatremi) som kan leda till trötthet och förvirring eller muskelryckningar
- utslag
- allvarlig infektion (sepsis (blodförgiftning))
- stopp i tarmen, symtom kan omfatta förstoppning och buksmärta.

Cyramza har förknippats med infusionrelaterade reaktioner.

Cyramza kan orsaka förändringar av labprover. Från biverkningslistan ovan är dessa: lågt antal vita blodkroppar, lågt antal blodplättar, låga nivåer av albumin, natrium och kalium, förekomst av protein i urinen.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cyramza ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på injektionsflaskans etikett efter ”Utg.dat” respektive ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2° C till 8° C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Infusionslösningen får ej frysas eller skakas. Administrera inte lösningen om du märker att den innehåller partiklar eller är missfärgad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ramucirumab. En ml av det sterila koncentratet för infusionslösning innehåller 10 mg ramucirumab.
- En injektionsflaska om 10 ml innehåller 100 mg ramucirumab.
- En injektionsflaska om 50 ml innehåller 500 mg ramucirumab.
- Övriga innehållsämnen är histidin, histidinmonohydroklorid, natriumklorid, glycin (E640), polysorbat 80 (E433) och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 “Cyramza innehåller natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Koncentratet till infusionslösningen (eller sterila koncentratet) är en klar till lätt opalescent och färglös till lätt gulaktig lösning i en injektionsflaska med en gummipropp.

Cyramza finns i förpackningar om:

- 1 injektionsflaska à 10 ml
- 2 injektionsflaskor à 10 ml
- 1 injektionsflaska à 50 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
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 SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Skaka inte injektionsflaskan.

Förbered infusionslösningen med aseptisk teknik för att garantera att den beredda lösningen är steril.

En injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk. Inspektera innehållet i injektionsflaskan för att upptäcka partiklar och missfärgning (koncentratet till infusionslösningen ska vara klart till lätt opalescent och färglöst till lätt gulaktigt utan synliga partiklar) före spädning. Om injektionsflaskan innehåller partiklar eller missfärgning ska den kasseras.

Beräkna den dos och volym av ramucirumab som krävs för att bereda infusionslösningen. Injektionsflaskorna innehåller antingen 100 mg eller 500 mg som en 10 mg/ml lösning av ramucirumab. Använd bara natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning som spädningsmedel.

Vid användning av en förfylld infusionsförpackning för intravenöst bruk

Baserat på beräknad volym av ramucirumab, ta bort motsvarande volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning från den förfyllda 250 ml förpackningen för intravenös infusion. Överför den beräknade volymen av ramucirumab med aseptisk teknik till infusionsförpackningen. Den slutliga volymen i infusionsförpackningen ska vara 250 ml. Infusionsförpackningen ska vändas försiktigt för att säkerställa adekvat blandning. Infusionslösningen FÅR EJ FRYSAS ELLER SKAKAS. Späd INTE med andra lösningar och infundera inte tillsammans med andra elektrolyter eller läkemedel.

Vid användning av en tom infusionsförpackning för intravenöst bruk

Överför den beräknade volymen av ramucirumab med aseptisk teknik till den tomma infusionsförpackningen. Tillför tillräcklig mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning till infusionsförpackningen för att erhålla totalvolymen 250 ml. Infusionsförpackningen ska vändas försiktigt för att säkerställa adekvat blandning. Infusionslösningen FÅR EJ FRYSAS ELLER SKAKAS. Späd INTE med andra lösningar och infundera inte tillsammans med andra elektrolyter eller läkemedel.

Efter spädning och beredning måste läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt för att upptäcka partiklar före administrering. Vid partiklar ska infusionslösningen kasseras.

Kassera all oanvänd ramucirumab som är kvar i injektionsflaskan eftersom produkten inte innehåller antimikrobiella konserveringsmedel.

Administrera via infusionspump. En separat infusions slang med ett proteinbesparande filter med storleken 0,22 mikrometer måste användas för infusionen och slangen måste spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning efter avslutad infusion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.