

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cyramza 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wieħed ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg ramucirumab.

Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg ta' ramucirumab.

Kull kunjett ta' 50 ml fih 500 mg ta' ramucirumab.

Ramucirumab huwa antikorp monoklonali IgG1 uman magħmul f'ċelluli tal-ġrieden u firien (NS0) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

### Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 10 ml fih madwar 17 –il mg sodium.

Kull kunjett ta' 50 ml fih madwar 85 mg sodium.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Il-konċentrat huwa soluzzjoni ċara sa kemxejn tkangi u bla kulur sa kemxejn safra, pH 6.0.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Kanċer gastriku

Cyramza flimkien ma' paclitaxel huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat tal-istonku jew b'adenokarċinoma fl-għaqda gastro-esofaġali bi progressjoni tal-marda wara li tkun ingħatat kimoterapija li jkun fiha platinum u fluoropyrimidine (ara sezzjoni 5.1).

Il-monoterapija bi Cyramza hija indikata għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat tal-istonku jew b'adenokarċinoma fl-għaqda gastro-esofaġali bi progressjoni tal-marda wara li tkun ingħatat kimoterapija li jkun fiha platinum jew fluoropyrimidine, f'dawk fejn it-trattament flimkien ma' paclitaxel ma tkunx xierqa (ara sezzjoni 5.1).

#### Kanċer kolorektali

Cyramza, flimkien ma' FOLFIRI (irinotecan, folinic acid, u 5-fluorouracil), huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer kolorektali metastatiku (mCRC - *metastatic colorectal cancer*) bi progressjoni tal-marda waqt jew wara terapija preċedenti b'bevacizumab, oxaliplatin u wieħed mill-fluoropyrimidines.

### Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar

Cyramza flimkien ma' erlotinib huwa indikat għat-trattament fl-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar metastatiku b' mutazzjonijiet attivi tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir epidermali (EGFR- *epidermal growth factor receptor* ) (ara sezzjoni 5.1).

Cyramza flimkien ma' docetaxel huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar avanzat b'mod lokali jew metastatiku bi progressjoni tal-marda wara kimoterapija bbażata fuq il-platinum.

### Karċinoma epatoċellulari

Il-monoterapija b'Cyramza hija indikata għat-trattament f'pazjenti adulti b'karċinoma epatoċellulari avanzata jew li mhijiex operabbli u li għandhom livell ta' fetoproteina alfa (AFP-*alpha fetoprotein*) fis-serum ta'  $\geq 400$  ng/ml u li kienu ttrattati preċedentement b'sorafenib.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

It-terapija b'ramucirumab għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobbja b'esperjenza fl-onkoloġija.

### Požoloġija

#### Kanċer tal-istonku u adenokarċinoma fl-għaqda gastro-esofaġali (GEJ - gastro-oesophageal junction)

#### *Cyramza flimkien ma' paclitaxel*

Id-doża rakkomandata ta' ramucirumab hija ta' 8 mg/kg fil-jiem numru 1 u 15 minn ċiklu ta' 28 jum, qabel l-infużjoni ta' paclitaxel. Id-doża rakkomandata ta' paclitaxel hija ta' 80 mg/m<sup>2</sup> mogħtija permezz ta' infużjoni fil-vina fuq perjodu ta' madwar 60 minuta fil-jiem numru 1, 8 u 15 minn ċiklu ta' 28 jum. Qabel kull infużjoni ta' paclitaxel, il-pazjenti għandu jsirilhom l-għadd komplet taċ-ċelluli tad-demmi u test tal-kimika tad-demmi biex tiġi evalwata l-funzjoni epatika. Il-kriterji li jridu jintlaħqu qabel kull infużjoni ta' paclitaxel huma pprovduti f'Tabella 1.

**Tabella 1: Il-Kriterji li jridu jintlaħqu qabel kull għoti ta' paclitaxel**

	<b>Kriterji</b>
Newtrofil	<b>Jum 1:</b> $\geq 1.5 \times 10^9/L$ <b>Jiem 8 u 15:</b> $\geq 1.0 \times 10^9/L$
Plejlits	<b>Jum 1:</b> $\geq 100 \times 10^9/L$ <b>Jiem 8 u 15:</b> $\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirubin	$\leq 1.5$ x il-limitu ta' fuq tal-valur normali (ULN - <i>upper limit of normal</i> )
Aspartate aminotransferase (AST) /Alanine aminotransferase (ALT)	<b>L-ebda metastasi fil-fwied:</b> ALT/AST $\leq 3$ x ULN <b>Metastasi fil-fwied:</b> ALT/AST $\leq 5$ x ULN

*Cyramza bħala sustanza waħedha*

Id-doża rakkomandata ta' ramucirumab bħala sustanza waħedha hija 8 mg/kg kull ġimagħtejn.

#### Kanċer kolorektali

Id-doża rakkomandata ta' ramucirumab hija ta' 8 mg/kg kull ġimagħtejn mogħtija permezz ta' infużjoni fil-vina, qabel l-ġhoti ta' FOLFIRI. Qabel il-kimoterapija, il-pazjenti għandu jsirilhom għadd shiħ tad-demem. Il-kriterji li għandhom jintlaħqu qabel FOLFIRI huma pprovduti f' Tabella 2.

**Tabella 2: Kriterji li għandhom jintlaħqu qabel l-ġhoti ta' FOLFIRI**

	<b>Kriterji</b>
Newtrofili	$\geq 1.5 \times 10^9/L$
Plejlits	$\geq 100 \times 10^9/L$
Tossiċità gastrointestinali marbuta mal-kimoterapija	$\leq$ Grad 1 (Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għat-Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi [NCI CTCAE <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ])

#### Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar (NSCLC - Non-small cell lung cancer)

*Cyramza flimkien ma' erlotinib għat-trattament ta' NSCLC b' mutazzjonijiet attivi ta' EGFR*

Id-doża rakkomandata ta' ramucirumab flimkien ma' elotinib hija ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn.

L-istat ta' mutazzjoni ta' EGFR għandu jiġi ddeterminat qabel ma jinbeda t-trattament b' ramucirumab u erlotinib bl-użu ta' metodu ta' test ivvalidat. Ara l-informazzjoni għal min jippreskrivi erlotinib għall-pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata erlotinib.

*Cyramza flimkien ma' docetaxel għat-trattament ta' NSCLC wara kimoterapija bbażata fuq platinum*

Id-doża rakkomandata ta' ramucirumab hija ta' 10 mg/kg f'jum 1 minn ċiklu ta' 21 jum, qabel infużjoni ta' docetaxel. Id-doża rakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg/m<sup>2</sup> mogħtija permezz ta' infużjoni fil-vina fuq perjodu ta' madwar 60 minuta f'jum 1 minn ċiklu ta' 21 jum. Għal pazjenti Asjatiċi tal-Lvant għandha titqies doża tal-bidu ta' docetaxel mnaqqsa għal 60 mg/m<sup>2</sup> f'jum 1 minn ċiklu ta' 21 jum. Ara l-informazzjoni dwar kif docetaxel għandu jiġi ordnat b'riċetta għal parir dwar għoti ta' dozi speċifiċi.

#### Karċinoma epatoċellulari (HCC-Hepatocellular carcinoma)

Id-doża rakkomandata ta' ramucirumab bħala sustanza waħidha hija ta' 8 mg/kg kull ġimagħtejn.

#### L-ittestjar għal Fetoproteina alfa (AFP- Alpha fetoprotein) f'HCC

Qabel it-trattament b' ramucirumab, pazjenti b'HCC għandhom jiġu magħżula skont konċentrazzjoni ta' AFP ta'  $\geq 400$  ng/ml b'test ivvalidat għal AFP (ara sezzjoni 5.1).

#### Tul tat-trattament

Huwa rakkomandat li t-trattament titkompla sakemm il-marda tipprogressa jew sakemm isseħħ tossiċità mhux aċċettabbli.

### Premedikazzjoni

Hija rakkomandata premedikazzjoni b'antagonist ta' istamina H1 (per eżempju diphenhydramine) qabel l-infuzjoni ta' ramucirumab. Jekk pazjent ikollu reazzjoni ta' Grad 1 jew 2 marbuta mal-infuzjoni għandha tingħata premedikazzjoni għall-infuzjonijiet kollha sussegwenti. Jekk pazjent ikollu it-tieni reazzjoni ta' Grad 1 jew 2 marbuta mal-infuzjoni (IRR- *infusion related reaction*) agħti dexamethasone (jew mediċina ekwivalenti); imbagħad, għal infuzjonijiet sussegwenti, ippremedika bil-prodotti mediċinali li ġejjin jew prodotti mediċinali ekwivalenti għalihom: amministrazzjoni golvina ta' antagonist ta' istamina H1 (per eżempju diphenhydramine hydrochloride), paracetamol u dexamethasone.

Ara l-informazzjoni dwar kif paclitaxel, il-komponenti ta' FOLFIRI u docetaxel għandhom jiġu ordnati b'riċetta, skont kif ikun rilevanti, għall-htigijiet ta' premedikazzjoni u informazzjoni addizzjonali.

### Aġġustamenti fil-pożoloġija għal ramucirumab

#### *Reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni*

Ir-rata tal-infuzjoni ta' ramucirumab għandha titnaqqas b'50 % għat-tul ta' żmien tal-infuzjoni u għal kull infużjoni sussegwenti jekk il-pazjent ikollu IRR ta' grad 1 jew 2. Ramucirumab għandu jitwaqqaf b'mod immedjat u permanenti f'każ ta' IRR ta' grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.4).

#### *Ipertensjoni*

Il-pressjoni tal-pazjenti għandha tiġi osservata qabel kull għoti ta' ramucirumab u għandha tiġi trattata skont kif ikun indikat b'mod kliniku. It-terapija b'ramucirumab għandha titwaqqaf b'mod temporanju f'każ ta' ipertensjoni severa, sakemm din tiġi kkontrollata b'immaniġġar mediku. Jekk ikun hemm ipertensjoni li tkun medikament sinifikanti u li ma tistax tiġi kkontrollata b'mod sikur b'terapija antiipertensiva, it-terapija b'ramucirumab għandha titwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.4).

#### *Proteinurja*

Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għall-iżvilupp ta' proteinurja jew għal proteinurja li tmur għall-aġar, waqt it-ttrattament b'ramucirumab. Jekk il-proteina fl-awrina tkun  $\geq 2+$  fuq l-istikka li tiċċekkja l-awrina, l-awrina għandha tingħabar għal 24 siegħa. Terapija b'ramucirumab għandha titwaqqaf b'mod temporanju jekk il-livell tal-proteina jkun  $\geq 2$  g/24 siegħa. Ladarba l-livell ta' proteina fl-awrina jerga' lura għal  $< 2$  g/24 siegħa, it-ttrattament għandu jitkompla b'livell ta' doża mnaqqas (ara Tabella 3). It-tieni tnaqqis fid-doża (ara Tabella 3) huwa rakkomandat jekk il-livell ta' proteina fl-awrina jerga' jitle' għal  $\geq 2$  g/24 siegħa.

Terapija b'ramucirumab għandha titwaqqaf b'mod permanenti jekk il-livell tal-proteina fl-awrina jkun  $> 3$  g/24 siegħa jew f'każ ta' sindrome nefrotika.

**Tabella 3: Tnaqqis fid-doži ta' ramucirumab għal proteinurja**

Doża inizjali ta' ramucirumab	L-ewwel tnaqqis fid-doża għal	It-tieni tnaqqis fid-doża għal
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

#### *Kirurgija elettiva jew dewmien fil-fejqan tal-feriti*

It-terapija b'ramucirumab għandha titwaqqaf b'mod temporanju għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel kirurgija elettiva. It-terapija b'ramucirumab għandha titwaqqaf b'mod temporanju jekk ikun hemm kumplikazzjonijiet fil-fejqan tal-ferita, sakemm il-ferita tfieq għalkollox (ara sezzjoni 4.4).

### *Twaqqif b' mod permanenti*

Terapija b' ramucirumab għandha titwaqqaf b' mod permanenti f' każ ta':

Każijiet tromboemboliċi severi fl-arterji (ara sezzjoni 4.4).

Perforazzjonijiet gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4).

Fsada severa: Fsada ta' Grad 3 jew 4 ta' NCI CTCAE (ara sezzjoni 4.4).

Żvilupp spontanju ta' fistla (ara sezzjoni 4.4).

Enkefalopatija epatika jew sindromu epatorenali (ara sezzjoni 4.4).

### *Aġġustamenti fid-doża ta' Paclitaxel*

Tnaqqis fid-doża ta' paclitaxel jista' jsir abbażi tal-grad ta' tossiċità li jkollu l-pazjent. Għal tossiċità ematoloġika ta' Grad 4 ta' NCI CTCAE jew tossiċità mhux ematoloġika marbuta ma' paclitaxel ta' Grad 3, huwa rrakkomandat li titnaqqas id-doża ta' paclitaxel b' 10 mg/m<sup>2</sup> għaċ-ċikli kollha ta' wara. Tnaqqis addizzjonali ta' 10 mg/m<sup>2</sup> huwa rrakkomandat jekk dawn it-tossiċitajiet jippersistu jew isehhu mill-ġdid.

### *Aġġustamenti fid-doża ta' FOLFIRI*

Tnaqqis fid-doża tal-komponenti individwali ta' FOLFIRI jista' jsir għal tossiċitajiet speċifiċi. Modifikazzjonijiet fid-doża ta' kull komponent ta' FOLFIRI għandhom isiru b' mod indipendenti u huma mogħtija f' Tabella 4. Tabella 5 tagħti dettalji ta' dewmien fl-għoti tad-doża jew tnaqqis fid-doża ta' komponenti ta' FOLFIRI fiċ-ċiklu li jkun immiss abbażi tal-grad massimu ta' reazzjonijiet avversi speċifiċi għall-mediċina.

**Tabella 4: Tnaqqis fid-doži ta' FOLFIRI**

<b>Il-komponent FOLFIRI<sup>a</sup></b>	<b>Livell tad-doża</b>			
	<b>Doża inizjali</b>	<b>-1</b>	<b>-2</b>	<b>-3</b>
Irinotecan	180 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>
5-FU mogħti f' daqqa	400 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	0 mg/m <sup>2</sup>	0 mg/m <sup>2</sup>
Infużjoni ta' 5-FU	2,400 mg/m <sup>2</sup> fuq perjodu ta' 46-48 siegħa	2,000 mg/m <sup>2</sup> fuq perjodu ta' 46-48 siegħa	1,600 mg/m <sup>2</sup> fuq perjodu ta' 46-48 siegħa	1,200 mg/m <sup>2</sup> fuq perjodu ta' 46-48 siegħa

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

**Tabella 5: Modifikazzjoni fid-doża tal-komponenti ta' FOLFIRI minhabba reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs- *adverse drug reactions*) speċifiċi.**

ADR	Grad NCI CTCAE	Modifikazzjoni tad-doża f'jum 1 taċ-ċiklu ta' wara l-ADR	
Dijarea	2	Jekk id-dijarea tkun irkuprat għal Grad $\leq 1$ , naqqas id-doża ta' 5-FU b'livell 1. Għal dijarea ta' Grad 2 rikurrenti, naqqas id-doża ta' 5-FU u irinotecan b'livell 1.	
	3	Jekk id-dijarea tkun irkuprat għal Grad $\leq 1$ , naqqas id-doża ta' 5-FU u irinotecan b'livell 1.	
	4	Jekk id-dijarea tkun irkuprat għal Grad $\leq 1$ , naqqas id-doża ta' 5-FU u irinotecan b'2 livelli. Jekk id-dijarea ta' Grad 4 ma tghaddix għal Grade $\leq 1$ , ipposponi l-ghoti ta' 5-FU u irinotecan għal massimu ta' 28* jum sakemm tghaddi għal Grad $\leq 1$ .	
Newtrogenija jew Trombocitopenija		<u>Il-kriterji ematologiċi fit-Tabella 2 intlaħqu</u>	<u>Il-kriterji ematologiċi fit-Tabella 2 ma ntlahqux</u>
	2	L-ebda modifikazzjoni fid-doża.	Naqqas id-doża ta' 5-FU u irinotecan b'livell 1.
	3	Naqqas id-doża ta' 5-FU u irinotecan b'livell 1.	Ipposponi l-ghoti ta' 5-FU u irinotecan għal massimu ta' 28* jum sakemm tghaddi għal Grad $\leq 1$ , imbagħad naqqas id-doża ta' 5-FU u irinotecan b'livell 1.
	4	Naqqas id-doża ta' 5-FU u irinotecan b'2 livelli.	Ipposponi l-ghoti ta' 5-FU u irinotecan għal massimu ta' 28* jum sakemm tghaddi għal Grad $\leq 1$ , imbagħad naqqas id-doża ta' 5-FU u irinotecan b'2 livelli.
Stomatite/Mukosite	2	Jekk l-istomatite/mukosite jirkupraw għal Grad $\leq 1$ , naqqas id-doża ta' 5-FU b'livell 1. Għal stomatite ta' Grad 2 rikurrenti, naqqas id-doża ta' 5-FU b'2 livelli.	
	3	Jekk l-istomatite/mukosite jirkupraw għal Grad $\leq 1$ , naqqas id-doża ta' 5-FU b'livell 1. Jekk l-istomatite/mukosite ta' Grad 3 ma jghaddux għal Grad $\leq 1$ , ipposponi 5-FU għal massimu ta' 28*jum sakemm tghaddi għal Grad $\leq 1$ , imbagħad naqqas id-doża ta' 5-FU b'2 livelli.	
	4	Ipposponi 5-FU għal massimu ta' 28* jum sakemm jghaddu għal Grad $\leq 1$ , imbagħad naqqas id-doża ta' 5-FU b'2 livelli.	
Newtrogenija bid-deni		<u>Il-kriterji ematologiċi f'Tabella 2 intlaħqu u d-deni niżel</u>	<u>Il-kriterji ematologiċi f'Tabella 2 ma ntlahqux u d-deni niżel</u>

		Naqqas id-doża ta' 5-FU u irinotecan b'2 livelli.	Ipposponi 5-FU u irinotecan għal massimu ta' 28* jum sakemm tgħaddi għal Grad $\leq 1$ , imbagħad naqqas id-doża ta' 5-FU u irinotecan b'2 livelli. Ikkunsidra l-użu ta' fattur li jstimula l-kolonja qabel iċ-ċiklu li jmiss.
--	--	---	--

\*Il-perjodu ta' żmien ta' 28 jum jibda f'jum 1 taċ-ċiklu ta' wara l-ADR.

#### Agġustamenti fid-doża ta' docetaxel

Jista' jiġi użat tnaqqis fid-doża ta' docetaxel abbażi tal-grad ta' tossiċità li jkollu l-pazjent. Il-pazjenti li jew kellhom newtropsenja bid-deni, newtrofili  $< 500$  ċellula/mm<sup>3</sup> għal aktar minn ġimgħa, reazzjonijiet kutanji severi jew kumulattivi, jew inkella tossiċitajiet mhux ematoloġiċi oħra ta' Grad 3 jew 4 waqt trattament b'docetaxel għandu jitwaqqfilhom it-trattament sakemm it-tossiċità tgħaddi. Huwa rrakkomandat li d-doża ta' docetaxel titnaqqas b'10 mg/m<sup>2</sup> fiċ-ċikli sussegwenti kollha. It-tieni tnaqqis ta' 15 mg/m<sup>2</sup> huwa rrakkomandat jekk dawn it-tossiċitajiet jippersistu jew iseħħu mill-ġdid. F'dan il-każ, il-pazjenti Asjatiċi tal-Lvant b'doża tal-bidu ta' 60 mg/m<sup>2</sup> għandu jitwaqqfilhom it-trattament b'docetaxel (ara Pożoloġija).

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Fl-istudji prinċipali kien hemm evidenza limitata li pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar qegħdin f'riskju akbar ta' każijiet avversi meta mqabbla ma' pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena. Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma kien hemm l-ebda studji formali bi Cyramza f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Dejta klinika tissuggerixxi li ma huma meħtieġa l-ebda agġustamenti tad-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża.

##### *Indeboliment tal-fwied*

Ma kien hemm l-ebda studji formali bi Cyramza f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Dejta klinika tissuggerixxi li ma huma meħtieġa l-ebda agġustamenti fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied. Ma hemm l-ebda dejta dwar l-għoti ta' ramucirumab f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Ma huwa rrakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Cyramza fit-tfal u fl-adolesxenti ( $< 18$ -il sena) ma ġewx determinati s'issa. Id-dejta li hija disponibbli bħalissa hija deskritta f'sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2. Minħabba li d-dejta hija limitata ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Ma hemm l-ebda użu rilevanti ta' ramucirumab fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' kanċer avanzat tal-istonku jew adenokarċinoma gastroesofaġali, adenokarċinoma tal-kolon u tar-rektum, karċinoma tal-pulmun u karċinoma epatoċellulari.



## Metodu ta' kif għandu jingħata

Cyramza qiegħed għal infużjoni fil-vina. Wara d-dilwizzjoni, Cyramza jingħata bħala infużjoni fil-vina fuq perjodu ta' madwar 60 minuta. Huwa m'għandux jingħata bħala doża f'daqqa jew mgħaġġla fil-vina. Sabiex jinkiseb it-tul ta' hin meħtieġ ta' madwar 60 minuta ta' infużjoni, ir-rata ta' infużjoni m'għandiex taqbeż il-massimu ta' 25 mg/minuta, minflok għandu jżied it-tul ta' hin tal-infużjoni. Waqt l-infużjoni l-pazjent għandu jiġi ssorveljat għal-sinjali ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4) u għandu jiġi aċċertat li hemm disponibbli l-apparat xieraq għal qawmien ta' min jintilef mis-sensi.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Għal pazjenti b'NSCLC, ramucirumab huwa kontraindikat fejn hemm kavitazzjoni tat-tumur jew fejn ikun hemm involviment tat-tumur f'arterji jew vini prinċipali (ara sezzjoni 4.4).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Tracċabilità

Sabiex tittejjeb it-tracċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

#### Każijiet tromboemboliċi fl-arterji

Każijiet tromboemboliċi serji, xi kultant fatali, fl-arterji (ATEs - *arterial thromboembolic events*) inkluż infart mijokardijaku, arrest kardijaku, inċident ċerebrovaskulari, u iskemija ċerebrali ġew irrappurtati fi studji kliniċi. Ramucirumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jkollhom ATE severi (ara sezzjoni 4.2).

#### Perforazzjonijiet gastrointestinali

Ramucirumab huwa terapija antiangjoġenika u jista' jżid ir-riskju ta' perforazzjonijiet gastrointestinali. Kienu rappurtati każijiet ta' perforazzjoni gastrointestinali f'pazjenti ttrattati b'ramucirumab. Ramucirumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jkollhom perforazzjonijiet gastrointestinali (ara sezzjoni 4.2).

#### Fsada severa

Ramucirumab huwa terapija antiangjoġenika u jista' jżid ir-riskju ta' fsada severa. Ramucirumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jkollhom fsada ta' Grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.2). L-għadd tad-demem u l-parametri ta' koagulazzjoni għandhom jiġu sorveljati f'pazjenti b'kundizzjonijiet li jippreddisponuhom għall-fsada, kif ukoll f'dawk ittrattati b'antikoagulanti jew li fl-istess żmien qed jingħataw prodotti mediċinali oħra li jżidu r-riskju ta' fsada. Għal pazjenti b'HCC b'evidenza ta' ipertensjoni portali jew storja medika preċedenti ta' fsada variċeali fl-esofagu, l-iċċekkar għal u t-ttrament ta' variċi esofagali għandu jsir bħala kura standard qabel ma jinbeda t-ttrament b'ramucirumab.

Ġew irrappurtati emorragiji gastrointestinali severi, inkluż każijiet fatali, f'pazjenti b'kanċer tal-istonku ttrattati b'ramucirumab flimkien ma' paclitaxel, u f'pazjenti b'mCRC ittrattati b'ramucirumab flimkien ma' FOLFIRI.

### Emorragija mill-pulmuni f'NSCLC

Pazjenti b'istologija skwamuża qegħdin f'riskju akbar li jiżviluppaw fruġ ta' demm serju mill-pulmuni, madankollu, ma giet osservata l-ebda emorragija addizzjonali ta' Grad 5 mill-pulmuni f'pazjenti b'istologija skwamuża ttrattati b'ramucirumab f'REVEL. Pazjenti NSCLC bi fruġ ta' demm riċenti mill-pulmuni (> 2.5 ml jew demm aħmar qawwi) kif ukoll pazjenti bi xhieda ta' kavittazzjoni tat-tumur fil-linja bażi, irrispettivament mill-istologija, jew dawk bi kwalunkwe xhieda li t-tumur ippenetra, jew dar ma', arterja jew vena prinċipali ġew esklużi mill-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti li qed jirċievu kwalunkwe tip ta' antikoagulazzjoni terapewtika kienu esklużi mill-prova klinika REVEL NSCLC u pazjenti li qed jirċievu terapija kronika b'mediċini antiinfjammatorji li mhumiex sterojdi jew sustanzi li jaħdmu kontra l-plejtlits kienu esklużi mill-provi kliniċi REVEL u RELAY NSCLC. L-użu ta' aspirina f'dożi sa 325 mg/jum kien permess (ara sezzjoni 5.1).

### Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Fi studji kliniċi b'ramucirumab ġew irrappurtati reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni. Il-maġġoranza tal-każijiet seħhew waqt jew wara l-ewwel jew it-tieni infużjoni ta' ramucirumab. Il-pazjenti għandhom jiġu ssoveljati waqt l-infużjoni għal sinjali ta' sensitività eċċessiva (allergija). Sintomi kienu jinkludu riġidità/roġħda, uġiġħ fid-dahar/spažmi, uġiġħ u/jew tagħfis fis-sider, tkexkix ta' bard, fwawar, qtuġħ ta' nifs, tharhir, ipoksja, u paresteżija. F'każijiet severi s-sintomi kienu jinkludu bronkospažmu, takikardija sopraventrikulari, u pressjoni baxxa. Ramucirumab għandu jitwaqqaf b'mod immedjat u permanenti f'pazjenti li jkollhom IRR ta' Grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.2).

### Ipertensjoni

Ġiet irrappurtata zieda fl-inċidenza ta' ipertensjoni severa f'pazjenti li kienu qed jirċievu ramucirumab meta mqabbla ma' placebo. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet l-ipertensjoni kienet immaniġġjata bl-użu ta' trattament standard għall-pressjoni għolja. Pazjenti b'ipertensjoni mhux ikkontrollata ġew esklużi mill-provi: it-trattament b'ramucirumab m'għandux jinbeda f'pazjenti bħal dawn sakemm l-ipertensjoni li diġà jkun hemm qabel ma tiġi ikkontrollata. Pazjenti li huma ttrattati b'ramucirumab għandu jkollhom il-pressjoni tagħhom sorveljata. Jekk ikun hemm ipertensjoni severa, ramucirumab għandu jitwaqqaf b'mod temporanju sakemm din tiġi kkontrollata b'immaniġġar mediku. Ramucirumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk l-ipertensjoni tkun medikament sinifikanti u ma tkunx tista' tiġi kkontrollata b'terapija antiipertensiva (ara sezzjoni 4.2).

### Sindromu ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli

B'mod rari ġew irrappurtati każijiet ta' sindromu ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES-*posterior reversible encephalopathy syndrome*), inklużi każijiet fatali, f'pazjenti li kienu qed jirċievu ramucirumab. Sintomi ta' PRES jistgħu jinkludu konvulzjonijiet, uġiġħ ta' ras, dardir/rimettar, għama, jew tibdil fl-istat ta' koxjenza, bi jew mingħajr ipertensjoni assoċjata. Dijanjosi ta' PRES tista' tiġi kkonfermata permezz ta' ritratt tal-moħħ (e.ż., immaġni ta' risonanza manjetika). Ramucirumab irid jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom PRES. Is-sigurtà li jerga' jinbeda ramucirumab f'pazjenti li jiżviluppaw PRES u jirkupaw mhuwiex magħruf.

### Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jipromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata Cyramza, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

### Indeboliment fil-fejqan ta' feriti

L-impatt ta' ramucirumab ma ġiex evalwat f'pazjenti li jkollhom feriti serji jew li ma jkunux jistgħu jfiequ. Fi studju li sar fl-animali, ramucirumab ma indebolixxiex il-fejqan tal-feriti. Madankollu, minhabba li ramucirumab huwa terapija antiangiogenika u jista' jkollu l-potenzjal li jaffettwa l-fejqan ta' feriti b'mod avvers, it-trattament b'ramucirumab għandu jitwaqqaf għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel

kirurgija skedata. Id-deċiżjoni li ramucirumab jitkompli wara intervent kirurgiku għandha tkun ibbażata fuq opinjoni klinika ta' fejqan xieraq tal-ferita.

Jekk xi pazjent jiżviluppa kumplikazzjonijiet ta' fejqan ta' feriti waqt it-terapija, ramucirumab għandu jitwaqqaf sakemm il-ferita tfieq għalkollox (ara sezzjoni 4.2).

#### Indeboliment tal-fwied

Ramucirumab għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'ċirrozi severa tal-fwied (Child-Pugh B jew C), ċirrozi b'enċefalopatija epatika, axxite klinikament sinifikanti minhabba ċirrozi, jew sindrome epatoreanali. Tagħrif disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà hija limitata ħafna f'dawn il-pazjenti. Ramucirumab għandu jintuża biss f'dawn il-pazjenti jekk il-benefiċċji li jista' jkun hemm mit-trattament jkunu għudikati li huma akbar mir-riskju li jista' jkun hemm ta' insuffiċjenza progressiva tal-fwied.

F'pazjenti b'HCC, l-enkefalopatija epatika giet irrapportata b'rata oġġla fil-pazjenti ttrattati b'ramucirumab meta mqabbla mal-pazjenti ttrattati b'placebo (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu segwiti għal sinjali u sintomi kliniċi ta' enkefalopatija epatika. Ramucirumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'każ ta' enkefalopatija epatika jew sindromu epatorenali (ara sezzjoni 4.2).

#### Insuffiċjenza kardijaka

F'gabra ta' *data* minn provi kliniċi ta' ramucirumab, l-insuffiċjenza kardijaka giet irrapportata f'incidenza numerikament oġġla f'pazjenti li kienu qed jirċievu ramucirumab flimkien ma' diversi skedi ta' kimoterapija jew erlotinib, meta mqabbel ma' kimoterapija jew erlotinib waħdu. Minn provi kliniċi li saru b'sustanza waħda din iż-żieda fl-incidenza ma kinitx osservata f'pazjenti li kienu qed jirċievu ramucirumab meta mqabbel ma' placebo. Fl-ambjent ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-sueq, l-insuffiċjenza kardijaka giet osservata għal ramucirumab, l-aktar flimkien ma' paclitaxel. Waqt it-trattament, il-pazjenti għandhom jiġu segwiti għal sinjali kliniċi u sintomi ta' insuffiċjenza kardijaka, u għandha tiġi kkunsidrata s-suspensjoni tat-trattament jekk jiżviluppaw sinjali kliniċi jew sintomi ta' insuffiċjenza kardijaka. Ara sezzjoni 4.8.

#### Fistla

Il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju akbar għall-iżvilupp ta' fistla meta jkunu ttrattati bi Cyramza. It-trattament b'ramucirumab għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw fistla (ara sezzjoni 4.2).

#### Proteinurja

Meta mqabbel mal-placebo, kien hemm żieda fl-incidenza ta' proteinurja f'pazjenti li qed jirċievu ramucirumab. Waqt it-terapija b'ramucirumab, il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għall-iżvilupp ta' proteinurja jew għal proteinurja li tmur għall-aghbar. Jekk fuq it-test tal-awrina, l-ammont ta' proteina fl-awrina tkun ta'  $\geq 2+$ , għandha ssir gabra ta' awrina fuq 24 siegħa. It-trattament b'ramucirumab għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jekk il-livell tal-proteina fl-awrina tkun  $\geq 2$  g/24 siegħa. Ladarba l-livell tal-proteina fl-awrina jerga' lura għal  $< 2$  g/24 siegħa, it-trattament għandu jerga' jinbeda b'livell ta' doża aktar baxx. Jekk terġa' sseħħ sitwazzjoni ta' livell ta' proteina fl-awrina ta'  $\geq 2$  g/24 siegħa, huwa rrakkomandat li jkun hemm it-tieni tnaqqis fid-doża. It-trattament b'ramucirumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk il-livell tal-proteina fl-awrina jkun ta'  $> 3$  g/24 siegħa jew f'każ ta' sindrome nefrotika (ara sezzjoni 4.2).

#### Stomatite

Żieda fl-incidenza ta' stomatite giet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jirċievu ramucirumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo u kimoterapija. Trattament minnufih tas-sintomi għandu jinbeda jekk isseħħ stomatite.

#### Indeboliment tal-kliewi

Hemm dejta limitata dwar sigurtà għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina minn 15 sa 29 ml/min) ttrattati b'ramucirumab (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

### Pazjenti anzjani b'NSCLC

Ġiet osservata tendenza ta' tnaqqis fl-effikaċja b'zieda fl-età f'pazjenti li kienu qed jirċievu ramucirumab u docetaxel għat-trattament ta' NSCLC avanzat bi progressjoni tal-marda wara kimoterapija abbażi tal-platinum (ara sezzjoni 5.1). Komorbiditajiet assoċjati ma' età avanzata, l-istat ta' eżekuzzjoni u t-tollerabbiltà probabbli għall-kimoterapija għandhom għalhekk jiġu vvalutati tajjeb hafna qabel il-bidu tat-trattament fl-anzjani (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Għal ramucirumab użat flimkien ma' erlotinib għat-trattament fl-ewwel linja ta' NSCLC b' mutazzjonijiet attivi EGFR, pazjenti ta' 70 sena u iżjed, meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar minn 70 sena, kellhom inċidenza oġhla ta' avvenimenti avversi ta' grad  $\geq 3$  u ta' avvenimenti avversi serji ta' kull grad.

### Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 10 ml, jiġifieri tista' tgħid li huwa essenzjalment 'nieqes mis-sodium'.

Dan il-prodott mediċinali fih madwar 85 mg ta' sodium f'kull kunjett ta' 50 ml. Dan huwa ekwivalenti għal madwar 4 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g ta' sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma kienu osservati l-ebda interazzjonijiet ta' mediċina-mediċina bejn ramucirumab u paclitaxel. Il-farmakokinetika ta' paclitaxel ma kinitx affettwata meta ngħata ma' ramucirumab u l-farmakokinetika ta' ramucirumab ma kinitx affettwata meta ngħata ma' paclitaxel. Il-farmakokinetika ta' irinotecan u tal-metabolit attiv tiegħu, SN-38, ma ġietx affettwata meta ngħata flimkien ma' ramucirumab. Il-farmakokinetika ta' docetaxel jew erlotinib ma ġietx affettwata meta ngħata flimkien ma' ramucirumab.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu mwissija biex jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkunu fuq Cyramza u għandhom jiġu infurmati bil-periklu li jista' jkun hemm għat-tqala u għall-fetu. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u sa 3 xhur wara l-aħħar doża ta' trattament b'ramucirumab.

### Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' ramucirumab f'nisa tqal. L-istudji fl-animali mhumiex biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Minhabba li l-angjogenesi hija kritika għaż-żamma tat-tqala u l-iżvilupp tal-fetu, l-inibizzjoni ta' angjogenesi wara għoti ta' ramucirumab tista' twassal għal avvenimenti avversi fit-tqala, inkluż fil-fetu. Cyramza għandu jintuża biss jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm għall-omm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm għat-tqala. Jekk il-pazjenta tinqabad tqala waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'ramucirumab, hija għanda tiġi infurmata bir-riskju li jista' jkun hemm għaż-żamma tat-tqala u r-riskju għall-fetu. L-użu ta' Cyramza mhumiex irrikmandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk ramucirumab jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Eliminazzjoni mill-halib u assorbiment mill-halq huma mistennija li jkunu ftit. Minhabba li riskju għat-trabi li qed jitreddgħu mhux eskluż, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt trattament b'Cyramza u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża.

## Fertilità

Ma hemm l-ebda dejta dwar l-effett ta' ramucirumab fuq il-fertilità tal-bniedem. Abbażi ta' studji fl-annimali, fertilità fin-nisa x'aktarx li tonqos waqt ilt-trattament b'ramucirumab (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Cyramza m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjenti jkollhom sintomi li jaffettwaw il-hila biex jikkoncentraw u jirreaġixxu, huwa rrakkomandat li huma ma jsuqux u ma jużawx magni sakemm l-effett itaffi.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi serji assoċjati ma' trattament b'ramucirumab (bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' kimoterapija ċitotossika) kienu:

- Perforazzjoni gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4)
- Emorraġija gastrointestinali severa (ara sezzjoni 4.4)
- Każijiet tromboemboliċi fl-arterji (ara sezzjoni 4.4)
- Sindromu ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli ( ara sezzjoni 4.4)

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati f'pazjenti ttrattati b'ramucirumab bħala monoterapija huma: edima periferali, ipertensjoni, dijarea, uġiġħ addominali, uġiġħ ta' ras, proteinurja u trombocitopenija.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati f'pazjenti ttrattati b'ramucirumab flimkien ma' kimoterapija huma: għeja/astenja, newtrogenija, dijarea, epistassi u stomatite.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati f'pazjenti ttrattati b'ramucirumab flimkien ma' erlotinib huma: infezzjonijiet, dijarea, ipertensjoni, stomatite, proteinurja, alopeċja u epistassi.

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Fit-tabelli 6 u 7 hawn taht hemm imniżżla r-reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs - *Adverse Drug Reactions*) minn provi kliniċi ta' fażi III kkontrollati bi placebo assoċjati ma' ramucirumab użat jew bħala monoterapija fit-trattament ta' kanċer gastriku u HCC jew f'tahlita flimkien ma' skedi differenti ta' kimoterapija jew erlotinib għat-trattament ta' kanċer gastriku, mCRC jew NSCLC. L-ADRs huma elenkati hawn taht skont is-sistema ta' klassifika tal-organi MedDRA.

Il-konvenzjoni li ġejja ntużat għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza għat-tabelli tal-ADRs:

Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ )

Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ )

Mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ )

Rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ )

Rari ħafna ( $< 1/10\ 000$ )

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mit-tagħrif disponibbli)

F'kull grupp ta' frekwenza, l-ADRs huma ppreżentati skont is-serjeta tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel.

**Tabella 6: L-ADRs irrapportati f'pazjenti ttrattati b' ramucirumab bhala monoterapija f'provi kliniċi ta' fażi III (REGARD, REACH-2 u REACH pazjenti b'fetoproteina alfa  $\geq$  400 ng/ml)**

Sistema ta' Klassifika tal-Organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija <sup>a</sup>	Newtropsenija <sup>a</sup>	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Ipokalimja <sup>a,b</sup> Iponatrimja <sup>a</sup> Ipoalbuminimja <sup>a</sup>	
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Enkefalopatija epatika <sup>c</sup>	
Disturbi vaskulari	Ipertensjoni <sup>a,d</sup>	Avvenimenti tromboemboliċi arterjali <sup>a</sup>	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Epistassi	
Disturbi gastrointestinali	Ugħigh addominali <sup>a,e</sup> Dijarea	Ostruzzjoni intestinali <sup>a</sup>	Perforazzjoni gastrointestinali <sup>a</sup>
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx <sup>a</sup>	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteinurja <sup>a,f</sup>		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Edima periferali	Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> It-termini jirrapprezentaw grupp ta' avvenimenti li jiddeskrivu kunċett mediku aktar milli jiddeskrivu avveniment wieħed jew terminu preferut.

<sup>b</sup> Jinkludi: ipokalimja u tnaqqis fil-livell ta' potassju fid-demmm.

<sup>c</sup> Skont l-istudju REACH-2 u REACH (ramucirumab bhala sustanza waħidha f'HCC). Jinkludi enkefalopatija epatika u koma epatika.

<sup>d</sup> Jinkludi: żieda fil-perssjoni tad-demmm u ipertensjoni.

<sup>e</sup> Jinkludi: ugħigh addominali, ugħigh fil-parti t'isfel tal-addome, ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome, u wġigh epatiku.

<sup>f</sup> Jinkludi każ wieħed ta' sindromu nefrotiku

**Tabella 7: L-ADRs irrapportati f'pazjenti ttrattati b'ramucirumab flimkien ma'kimoterapija jew erlotinib f'provi kliniċi ta' fażi 3 (RAINBOW, REVEL, RAISE u RELAY)**

Sistema ta' Klassifika tal-Organi (MedDRA)	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet <sup>j,k</sup>	Sepsis <sup>a,b</sup>	
Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika	Newtropsenija <sup>a</sup> Lewkopenija <sup>a,c</sup> Tromboċitopenija <sup>a</sup> Anemija <sup>j</sup>	Newtropsenija bid-deni <sup>d</sup>	

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Ipoalbuminimja Iponatrimja <sup>a</sup>	
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras <sup>j</sup>		
Disturbi kardijaċi			Insuffiċjenza kardijaka
Disturbi vaskulari	Ipertensjoni <sup>a,e</sup>		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi	Emorraġija pulmonarja <sup>j,l</sup>	
Disturbi gastrointestinali	Stomatite Dijarea	Avvenimenti emorraġiċi gastrointestinali <sup>a,f</sup> Perforazzjoni gastrointestinali <sup>a</sup> Demm mill-ħanek <sup>j</sup>	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja <sup>j</sup>	Sindromu ta' palmar-plantar erthyrodysaesthesia <sup>g</sup>	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Proteinurja <sup>a,h</sup>		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja <sup>a,i</sup> Infjammazzjoni tal-mukoża <sup>d</sup> Edima periferali		

- <sup>a</sup> It-termini jirrappreżentaw grupp ta' avvenimenti li jiddeskrivu kuncett mediku aktar milli jiddeskrivu avveniment wieħed jew terminu preferut.
- <sup>b</sup> Skont l-istudju RAINBOW (ramucirumab flimkien ma' paclitaxel).
- <sup>c</sup> Skont l-istudju RAINBOW (ramucirumab flimkien ma' paclitaxel). Jinkludi : lewkopenija u tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli tad-demm bojod.
- <sup>d</sup> Skont l-istudju REVEL (ramucirumab flimkien ma' docetaxel).
- <sup>e</sup> Jinkludi: żieda fil-pressjoni tad-demm, ipertensjoni, u kardjomijopatija ipertensiva.
- <sup>f</sup> Skont l-istudju RAINBOW (ramucirumab flimkien ma' paclitaxel) u l-istudju RAISE (ramucirumab flimkien ma' FOLFIRI). Jinkludi emorraġija anali, emorraġija bid-dijarea, emorraġija gastrika, emorraġija gastrointestinali, ematemezi, ematokeżja, emorraġija emarrojdali, sindromu Mallory-Weiss, melena, emorraġija esofagali, emorraġija rektali, u emorraġija gastrointestinali tal-parti ta' fuq.
- <sup>g</sup> Skont l-istudju RAISE (ramucirumab flimkien ma' FOLFIRI).
- <sup>h</sup> Jinkludi każijiet ta' sindromu nefrotiku.
- <sup>i</sup> Skont l-istudju RAINBOW (ramucirumab flimkien ma' paclitaxel) u l-istudju REVEL (ramucirumab flimkien ma' docetaxel). Jinkludi : għeja u astenja.
- <sup>j</sup> Skont l-istudju RELAY (ramucirumab flimkien ma' erlotinib).
- <sup>k</sup> Infezzjonijiet jinkludu t-termini ppreferuti kollha li jagħmlu parti mis-Sistema ta' Klassifika tal-Organu Infezzjonijiet u infestazzjonijiet. L-aktar komuni (≥ 1 %) Grad ≥ 3 infezzjonijiet jinkludu pulmonite, ċellulite, paronikja, infezzjoni tal-ġilda, infezzjoni tal-passaġġ urinarju.
- <sup>l</sup> Jinkludi emoptisis, emorraġija fil-laringi, emotoraci (seħħ avveniment fatali) u emorraġija fil-pulmun.

Reazzjonijiet rilevanti b' mod kliniku (inkluż ta' Grad ≥ 3) assoċjati ma' terapija antiangjoġenika li ġew osservati f' pazjenti ttrattati b' ramucirumab fl-istudji kliniċi kollha kienu: peforazzjonijiet gastrointestinali, reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni u proteinurja (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### Kanċer kolorektali

#### Ramucirumab flimkien ma' FOLFIRI

Fl-istudju RAISE, f' pazjenti mCRC ttrattati b' ramucirumab u FOLFIRI, l-aktar ADR frekwenti (≥ 1 %) li wassal għat-twaqqif ta' ramucirumab kien proteinuria (1.5 %). L-aktar ADRs frekwenti (≥ 1 %) li wasslu għat-twaqqif ta' komponent wieħed jew aktar ta' FOLFIRI kienu: newtropenija

(12.5 %), tromboċitopenija (4.2 %), dijarea (2.3 %) u stomatite (2.3 %). L-aktar komponent ta' FOLFIRI li twaqqaf b' mod frekwenti kien 5-FU mogħti f' daqqa.

Reazzjonijiet avversi minn sorsi oħra

**Tabella 8: ADRs assoċjati ma' ramucirumab irrapportati f'provi kliniċi u minn rapporti wara li l-prodott tqiegħed fis-suq**

Sistema ta' Klassifika tal- Organi (MedDRA)	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Emangjoma			
Disturbi tad-demem u fis-sistema limfatika			Mikroangjopatija trombotika	
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Ipotirojdiżmu			
Disturbi fis-sistema nervuża			Sindromu ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli	
Disturbi kardijaċi				Insuffiċjenza kardijaka <sup>a</sup>
Distrubi vaskulari				Aneurizmi u dissezzjonijiet tal-arterja
Distrurbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Disfonja			

<sup>a</sup> Fl-ambjent ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, l-insuffiċjenza kardijaka ġiet osservata għal ramucirumab l-aktar flimkien ma' paclitaxel. Ara sezzjoni 4.4.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma ġew identifikati ebda kwistjonijiet godda ta' sigurtà abbażi tan-numru limitat ta' pazjenti pedjatriċi ttrattati b' ramucirumab bħala monoterapija fl-istudju I4T-MC-JVDA (ara sezzjoni 5.1). Pazjent wieħed f' dan l-istudju kellu twessigh progressiv tad-*distal femoral growth plate*. L-impatt ta' din l-iskoperta fuq it-*tkabbir* mhux magħruf. Ma ġew identifikati ebda kwistjonijiet godda ta' sigurtà



fin-numru limitat ta' pazjenti pedjatriċi ttrattati b'ramucirumab f'terapija ta' taħlita ta' mediċini fl-istudju JIS-MC-JV02 (ara sezzjoni 5.1).

#### 4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda dejta dwar doża eċċessiva fil-bnedmin. Fi studju ta' fażi 1 Cryamza ingħata sa 10 mg/kg kull ġimagħtejn mingħajr ma laħaq l-ogħla doża ttollerata. F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tintuża terapija ta' sostenn.

### 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

#### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' VEGF/VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor*), Kodiċi ATC: L01FG02.

##### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ir-riċettur 2 tal-Fattur ta' Tkabbir tal-Endotelju Vaskulari (VEGF) huwa l-medjatur l-aktar importanti ta' anġjoġenesi indotta b'VEGF. Ramucirumab huwa antikorp immirat lejn riċettur uman li jintrabat b'mod speċifiku mar-Riċettur 2 ta' VEGF u jimblokka l-irbit ta' VEGF-A, VEGF-C, u VEGF-D. B'riżultat ta' dan, ramucirumab jinibixxi attivazzjoni tar-riċettur 2 ta' VEGF stimolata minn ligand u l-komponenti tiegħu li jagħtu sinjali biex jattivaw proċessi aktar l-isfel fir-rota, inklużi kinases tal-proteina p44/p42 attivati minn mitogen, u b'hekk jinnewtralizza proliferazzjoni indotta minn ligand u migrazzjoni ta' ċelluli tal-endotelju tal-bniedem.

##### Effikaċja klinika u sigurtà

##### Kanċer tal-istonku

##### *RAINBOW*

RAINBOW, studju globali, *double-blind* ta' Cyramza u paclitaxel versus placebo u paclitaxel, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju, sar f'665 pazjent b'kanċer tal-istonku (inkluż adenokarċinoma GEJ) li kien jew lokali rikurrenti u li ma jistax jitneħħa, jew metastatiku, wara kimoterapija li kien fiha platinum u fluoropyrimidine, b'anthracycline jew mingħajru. Il-punt finali primarju kien sopravivenza totali (OS - *overall survival*) u l-punti finali sekondarji kienu jinkludu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression free survival*) u rata ta' rispons totali (ORR - *overall response rate*). Il-pazjenti htieġu li jkollhom progressjoni tal-marda waqt, jew fi żmien 4 xhur mill-aħħar doża tat-terapija li tintuża l-ewwel u b'PS ta' ECOG ta' 0-1. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Cyramza u paclitaxel (n = 330) jew placebo u paclitaxel (n = 335). L-għażla b'mod arbitrarju għet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku, iż-żmien għall-progressjoni mill-bidu tat-terapija li tintuża l-ewwel (< 6 xhur versus ≥ 6 xhur) u l-grad ta' kemm setgħet titkejjel il-marda. Cyramza b'doża ta' 8 mg/kg jew placebo ingħata b'infużjoni fil-vina kull ġimagħatejn (fil-jiem 1 u 15) f'ċiklu ta' 28 jum. Paclitaxel b'doża ta' 80 mg/m<sup>2</sup> ingħata permezz ta' infużjoni fil-vina fil-jiem 1, 8, u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fl-istudju (75 %) li ntgħażlu b'mod arbitrarju kienu rċevew trattament qabel bi platinum flimkien ma' fluoropyrimidine mingħajr anthracycline. Il-kumplament (25 %) kienu rċevew terapija qabel bi platinum flimkien ma' fluoropyrimidine u ma' anthracycline. Tnejn minn kull tliet pazjenti kellhom progressjoni tal-marda waqt li kien għadhom fuq it-terapija li tintuża l-ewwel (66.8 %). Id-demografiji u l-karattersistiċi tal-marda tal-pazjenti fil-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn il-fergħat: il-medjan tal-età kien 61 sena; 71 % tal-pazjenti kienu rġiel; 61 % kienu Kawkasi, 35 % Asjatiċi; il-PS ta' ECOG kien 0 għal 39 % tal-pazjenti, 1 għal 61 % tal-pazjenti; 81 %

tal-pazjenti kellhom marda li setgħet' titkejjel u 79 % kellhom kanċer tal-istonku; 21 % kellhom adenokarċinoma GEJ. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (76 %) kellhom progressjoni tal-marda fi żmien l-ewwel 6 xhur mill-bidu tat-terapija li tintuża l-ewwel. Għall-pazjenti ttrattati b'Cyramza u paclitaxel il-medjan tat-tul ta' żmien tat-terapija kien 19- il ġimgħa, u għall-pazjenti ttrattati bi placebo u paclitaxel il-medjan tat-tul ta' żmien tat-terapija kien 12-il ġimgħa. Il-medjan tal-intensità relattiva tad-doża ta' Cyramza kien 98.6 % u dak tal-placebo kien 99.6 %. Il-medjan tal-intensità relattiva tad-doża ta' paclitaxel kien 87.7 % għall-fergħa ta' Cyramza u paclitaxel u 93.2 % għall-fergħa ta' placebo u paclitaxel. Perċentwal simili ta' pazjenti waqqfu t-trattament minhabba każijiet avversi: 12 % tal-pazjenti ttrattati b'Cyramza u paclitaxel meta mqabbla ma' 11 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo u paclitaxel. Wara l-waqfien mit-trattament ingħatat terapija sistemika kontra l-kanċer lil 47.9 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Cyramza u paclitaxel u 46.0 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo u paclitaxel.

Is-sopravivenza totali tgiebet b'mod statistikament sinifikanti f'pazjenti li kieu qed jirċievu Cyramza u paclitaxel meta mqabbla ma' dawk li kieu qed jirċievu placebo u paclitaxel (HR 0.807; 95 % CI: 0.678 sa 0.962; p = 0.0169). Kien hemm żieda ta' 2.3 xhur fil-medjan ta' sopravivenza favur il-fergħa ta' Cyramza u paclitaxel: 9.63 xhur fil-fergħa ta' Cyramza u paclitaxel u 7.36 xhur fil-fergħa ta' placebo u paclitaxel. Sopravivenza mingħajr progressjoni tgiebet b'mod statistikament sinifikanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Cyramza u paclitaxel meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu placebo u paclitaxel (HR 0.635; 95 % CI: 0.536 sa 0.752; p < 0.0001). Kien hemm żieda ta' 1.5 xhur fil-medjan ta' PFS favur il-fergħa ta' Cyramza u paclitaxel: 4.4 xhur fil-fergħa ta' Cyramza u paclitaxel u 2.9 xhur fil-fergħa ta' placebo u paclitaxel. Ir-rata oġġettiva ta' rispons [ORR (rispons sħiħ [CR - *complete response*] + rispons parzjali [PR - *partial response*])] tgieb b'mod sinifikanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Cyramza u paclitaxel meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu placebo u paclitaxel (Proporzjon ta' probabbiltà (*Odds Ratio*) 2.140; 95 % CI: 1.449 sa 3.160; p = 0.0001). L-ORR fil-fergħa ta' Cyramza u paclitaxel kienet 27.9% u fil-fergħa ta' placebo u paclitaxel kienet 16.1 %. Titjib fl-OS u l-PFS kienu osservati b'mod konsistenti f'sottogruppi speċifikati minn qabel abbażi ta' età, sess u razza, u fil-parti l-kbira tas-sottogruppi l-oħra speċifikati minn qabel. Ir-riżultati ta' effikaċja qed jintwerew f'Tabella 9.

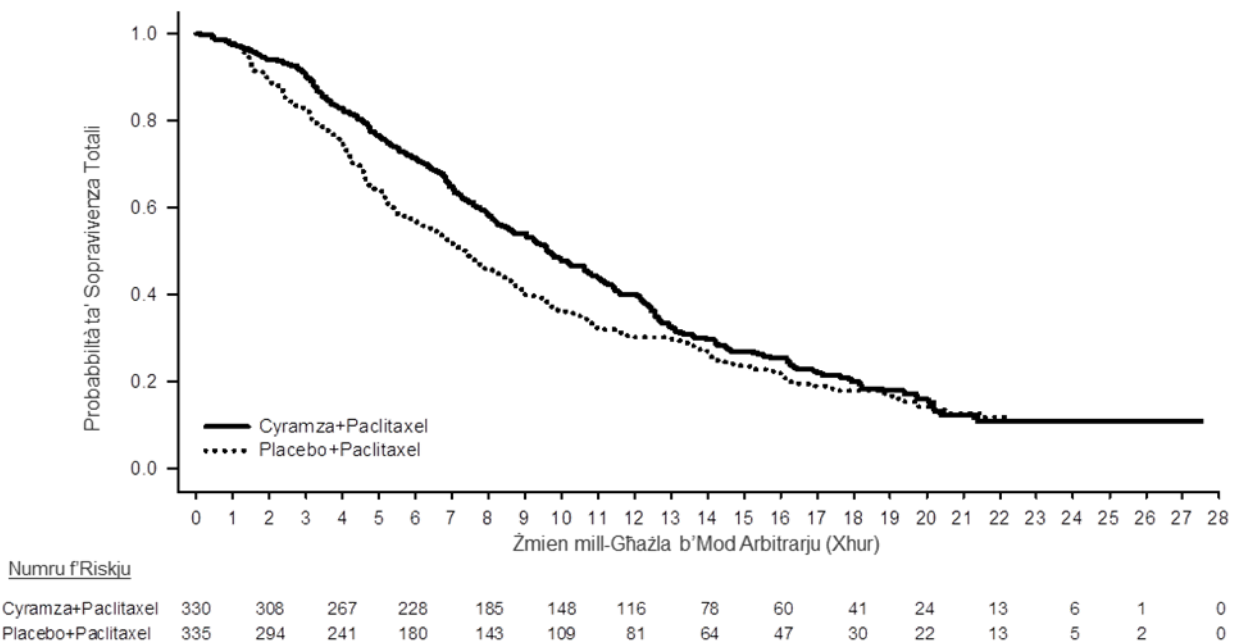
**Tabella 9: Sommarju tad-dejta ta' effikaċja – Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT-intent to treat)**

	<b>Cyramza u paclitaxel N = 330</b>	<b>Placebo u paclitaxel N = 335</b>
Sopravivenza totali, xhur		
Medjan (95 % CI)	9.6 (8.5, 10.8)	7.4 (6.3, 8.4)
Proporzjon ta' periklu ( <i>Hazard Ratio</i> ) (95 % CI)	0.807 (0.678, 0.962)	
Valur p <i>log-rank</i> stratifikat	0.0169	
Sopravivenza mingħajr progressjoni, xhur		
Medjan (95 % CI)	4.4 (4.2, 5.3)	2.9 (2.8, 3.0)
Proporzjon ta' Periklu ( <i>Hazard Ratio</i> ) (95 % CI)	0.635 (0.536, 0.752)	
Valur p <i>log-rank</i> stratifikat	< 0.0001	
Rata oġġettiva ta' rispons ( <i>Objective Response Rate</i> ) (CR +PR)		
Rata - perċentwal (95 % CI)	27.9 (23.3, 33.0)	16.1 (12.6, 20.4)
Proporzjon ta' probabbiltà ( <i>Odds Ratio</i> )	2.140 (1.449, 3.160)	
Valur p CMH stratifikat	0.0001	

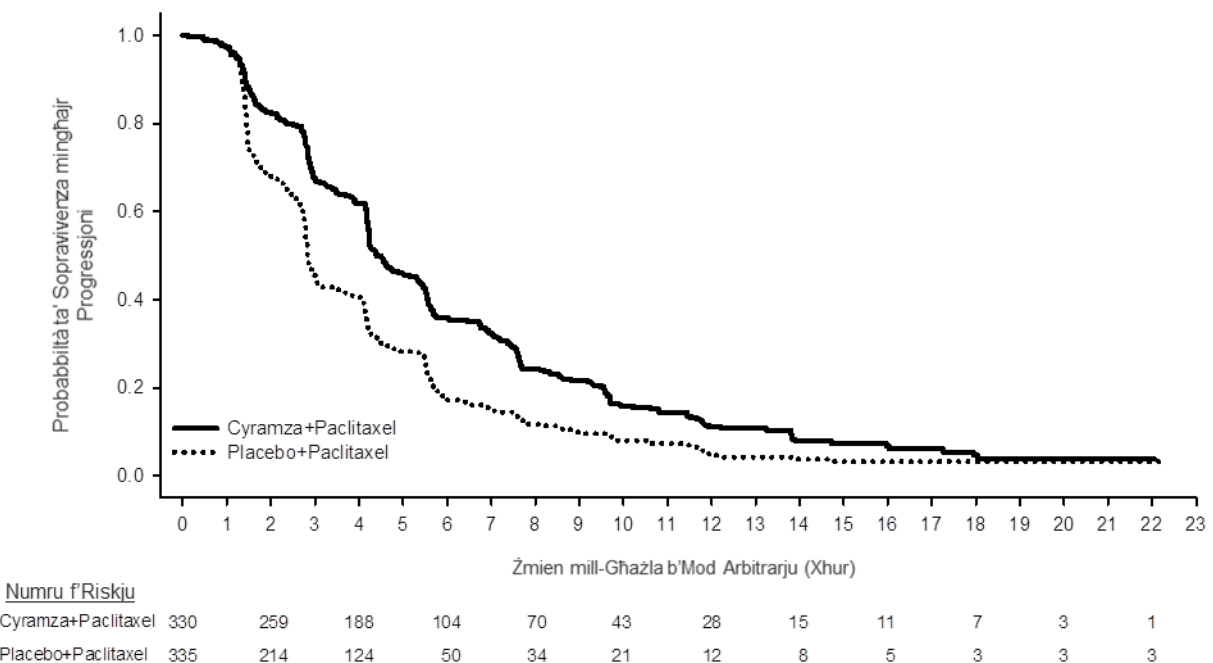
Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*), CR= rispons sħiħ (*complete response*), PR= rispons parzjali (*partial response*), CMH= Cochran-Mantel-Haenszel



**Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza totali ghal Cyramza u paclitaxel versus placebo u paclitaxel f'RAINBOW**



**Figura 2: Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni ghal Cyramza u paclitaxel versus placebo u paclitaxel f'RAINBOW**



**REGARD**

REGARD, studju multinazzjonali, *double-blind*, ta' Cyramza flimkien ma' BSC versus placebo flimkien ma' BSC, fejn il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju, sar fi 355 pazjent b'kanċer tal-istonku (inkluż adenokarcinoma GEJ) li kien jew lokali rikurrenti u li ma jistax jittneħħa, jew metastatiku, wara kimoterapija li kien fiha platinum jew fluoropyrimidine. Il-punt finali primarju kien OS - *overall*

*survival* u punti finali sekondarji kienu jinkludu PFS *progression-free survival*. Il-pazjenti htiegu li jkollhom progressjoni tal-marda waqt jew fi żmien 4 xhur mill-aħħar doża tat-terapija li tintuża l-ewwel għal mard metastatiku, jew waqt trattament awżiljari jew fi żmien 6 xhur mill-aħħar doża ta' terapija awżiljari, u kellhom PS ta' ECOG ta' 0-1 . Biex jiddaħhlu fl-istudju, il-pazjenti kien jehtieg ikollhom bilirubin totali ta'  $\leq 1.5$  mg/dl u AST u ALT  $\leq 3$  darbiet aktar mill-ULN, jew  $\leq 5$  darbiet aktar mill-ULN jekk ikun hemm preżenti metastasi fil-fwied.

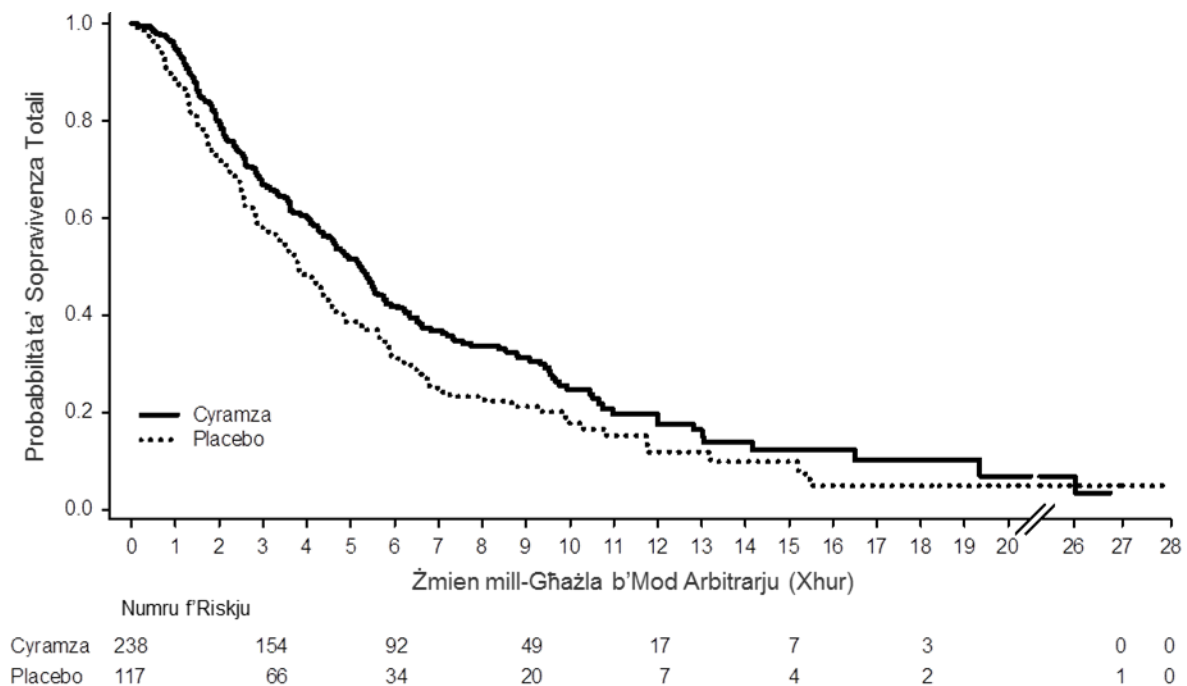
Il-pazjenti ġew magħżula b'mod arbitrarju fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu infużjoni fil-vina ta' 8 mg/kg Cyramza (n = 238) jew placebo (n = 117) kull ġimgħatejn. L-għażla b'mod arbitrarju ġiet stratifikata skont telf ta' piż fit-3 xhur ta' qabel ( $\geq 10$  % versus  $< 10$  %), ir-reġjun ġeografiku, u l-post tat-tumur primarju (fl-istonku versus GEJ). Id-demografiċi fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda kienu bbilanċjati. Il-PS ta' ECOG kien 1 għal 72 % tal-pazjenti. Fl-istudju REGARD ma ġew inkluzi l-ebda pazjenti b'ċirrozi tal-fwied Child-Pugh B jew C. 11 % tal-pazjenti ttrattati b'Cyramza u 6 % tal-pazjenti fuq placebo waqqfu t-terapija minhabba każijiet avversi. Sopravivenza totali tjobbet b'mod statistikament sinifikanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Cyramza meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (proporzjon ta' periklu – *hazard ratio* [HR] 0.776; 95 % CI: 0.603sa 0.998; p = 0.0473), li jaqbel ma' tnaqqis ta' 22% fir-riskju ta' mewt u żieda fil-medja ta' sopravivenza għal 5.2 xhur għal Cyramza minn 3.8 xhur għall-placebo. Sopravivenza mingħajr progressjoni tjobbet b'mod statistikament sinifikanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Cyramza meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (HR 0.483; 95% CI: 0.376 sa 0.620; p < 0.0001), li jaqbel ma' tnaqqis ta' 52 % fir-riskju ta' progressjoni jew mewt u żieda fil-medjan ta' PFS għal 2.1 xahar għal Cyramza minn 1.3 xahar għall-placebo. Ir-riżultati ta' effikaċja qed jintwerew f'Tabella 10.

**Tabella 10: Sommarju tad-dejta ta' effikaċja – Popolazzjoni ITT**

	<b>Cyramza N = 238</b>	<b>Placebo N = 117</b>
Sopravivenza totali, xhur		
Medjan (95 % CI)	5.2 (4.4, 5.7)	3.8 (2.8, 4.7)
Proporzjon ta' periklu ( <i>Hazard Ratio</i> ) (95 % CI)	0.776 (0.603, 0.998)	
Valur p <i>log-rank</i> stratifikat	0.0473	
Sopravivenza mingħajr progressjoni, xhur		
Medjan (95 % CI)	2.1 (1.5, 2.7)	1.3 (1.3, 1.4)
Proporzjon ta' periklu ( <i>Hazard Ratio</i> ) (95 % CI)	0.483 (0.376, 0.620)	
Valur p <i>log-rank</i> stratifikat	<0.0001	
Rata ta' PFS ta' 12-il ġimgħa % (95 % CI)	40.1 (33.6, 46.4)	15.8 (9.7, 23.3)

Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*)

**Figura 3: Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza totali għal Cyramza versus placebo f'REGARD**



Skont dejta limitata minn pazjenti f'REGARD b'adenokarcinoma gastriku jew GEJ li kien pożittiv għal HER2, u minn pazjenti ttrattati preċedentement b'trastuzumab (f'RAINBOW), huwa maħsub li wisq probabbli Cyramza jew m'għandux effett detrimental, jew m'għandu l-ebda effett fuq pazjenti b'karcinoma gastriku li huwa pożittiv għal HER2. Analizi *post hoc* li ma kinitx stratifikata, ta' sottogrupp ta' pazjenti f'RAINBOW li preċedentemnet kienu ttrattati b'trastuzumab (n = 39) tissuggerixxi benefiċċju ta' sopravivenza f'dawn il-pazjenti (HR 0.679, 95% CI 0.327, 1.419) u wriet benefiċċju ta' sopravivenza mingħajr progressjoni tal-marda (PFS) (HR 0.399, 95% CI 0.194, 0.822).

### Kanċer kolorektali

#### *RAISE*

RAISE kien studju globali, fejn la l-pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju u lanqas l-investigaturi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ta' Cyramza u FOLFIRI versus placebo u FOLFIRI, f'pazjenti b'mCRC, li kellhom progressjoni tal-marda waqt jew wara t-terapija tal-ewwel fass b'bevacizumab, oxaliplatin, u wieħed mill-fluoropyrimidines. Il-pazjenti kien jeħtieġ li jkollhom PS ta' ECOG ta' 0 jew 1 u li jkollhom progressjoni tal-marda fi żmien 6 xhur mill-aħħar doża tat-terapija tal-ewwel fass. Il-pazjenti kien jeħtieġ li jkollhom funzjoni adegwata tal-fwied, tal-kliewi u tal-koagulazzjoni. Il-pazjenti bi storja ta' ħruġ ta' demm ereditarju jew akkwistat mhux ikkontrollat jew disturbi trombotiċi, storja riċenti ta' ħruġ ta' demm sever (Grad  $\geq 3$ ) jew li kellhom avveniment trombotiku tal-arterji (ATE - *arterial thrombotic event*) fit-tmax-il xahar ta' qabel ma ntgħażlu b'mod arbitrarju, ġew esklużi. Il-pazjenti ġew esklużi wkoll jekk kellhom kwalunkwe waħda minn: ATE, ipertensjoni ta' Grad 4, proteinurja ta' Grad 3, avveniment ta' ħruġ ta' demm ta' Grad 3-4, jew perforazzjoni tal-musrana waqt it-terapija tal-ewwel fass b'bevacizumab.

Total ta' 1,072 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju (1:1) biex jew jirċievu Cyramza (n = 536) bid-doża ta' 8 mg/kg jew placebo (n = 536), flimkien ma' FOLFIRI. Il-prodotti mediċinali kollha ngħataw fil-vina. L-iskeda ta' għoti ta' FOLFIRI kienet: 180 mg/m<sup>2</sup> irinotecan mogħti fuq perjodu ta' 90 minuta u 400 mg/m<sup>2</sup> folinic acid mogħti, fl-istess hin fuq perjodu ta' 120 minuta; segwit minn 400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil(5-FU) mogħti f'daqqa f'perjodu ta' 2 sa 4 minuti; segwit minn 2,400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU mogħti permezz ta' infużjoni kontinwa fuq perjodu ta' 46 sa 48 siegħa. Iċ-ċikli ta' trattament taż-żewġ fergħat ġew ripetuti kull ġimagħtejn. Il-pazjenti li waqqfu komponent wiehed jew iktar ta' trattament minhabba avveniment avvers thallew ikomplu t-terapija bil-komponent(i) l-ieħor (oħra) tat-trattament sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-iskop finali primarju kien OS u l-iskopijiet finali sekondarji kienu jinkludu PFS, rata oġġettiva ta' rispons (ORR-*objective response rate*) u l-kwalità tal-ħajja (QoL) bl-użu tal-QLQ-C30 tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u t-Trattament tal-Kanċer (EORTC - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*). L-għażla b'mod arbitrarju ġiet stratifikata permezz tar-reġjun ġeografiku, l-istat KRAS tat-tumur (mutanti jew li jinstab fin-natura), u ż-żmien sal-progressjoni tal-marda (TTP - *time to disease progression*) wara li jkun inbeda t-trattament tal-ewwel faxx (< 6 xhur versus ≥ 6 xhur).

Karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi għall-popolazzjoni ITT kienu simili bejn il-fergħat ta' trattament. Il-medjan tal-età kien 62 sena u 40% tal-pazjenti kellhom ≥ 65 sena; 57 % tal-pazjenti kienu rġiel; 76 % kienu Bojod u 20 % kienu Asjatiċi; 49 % kellhom PS ta' ECOG ta' 0; 49 % tal-pazjenti kellhom tumuri b'mutazzjoni fi KRAS; u 24 % tal-pazjenti kellhom TTP <6 xhur wara li bdew it-trattament tal-ewwel faxx. Terapija sistemika kontra l-kanċer wara t-twaqqif inġhatat lil 54 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Cyramza u FOLFIRI u 56 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo u FOLFIRI.

Is-sopravivenza globali tjebet b'mod sinifikanti u statistiku f'pazjenti li kienu qed jirċievu Cyramza u FOLFIRI meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu placebo u FOLFIRI (HR 0.844; 95 % CI: 0.730 sa 0.976; p = 0.0219). Kien hemm zieda ta' 1.6 xhur fil-medjan ta' sopravivenza favur il-fergħa ta' Cyramza u FOLFIRI: 13.3 xhur fil-fergħa ta' Cyramza u FOLFIRI u 11.7 xhur fil-fergħa ta' placebo u FOLFIRI. Sopravivenza mingħajr progressjoni tjebet b'mod sinifikanti u statistiku f'pazjenti li kienu qed jirċievu Cyramza u FOLFIRI meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu placebo u FOLFIRI (HR 0.793; 95%CI: 0.697 sa 0.903; p = 0.0005). Kien hemm zieda ta' 1.2 xhur fil-medjan tal-PFS favur il-fergħa ta' Cyramza u FOLFIRI: 5.7 xhur fil-fergħa ta' Cyramza u FOLFIRI u 4.5 xhur fil-fergħa ta' placebo u FOLFIRI. Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew f'Tabella 11 u Figuri 4 u 5.

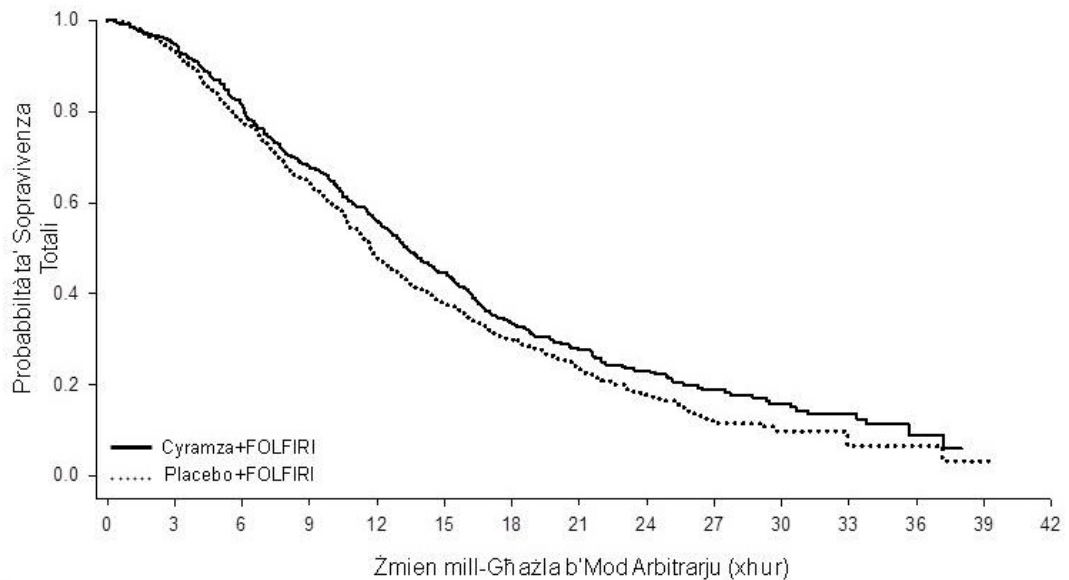
Saru investigazzjonijiet speċifikati minn qabel għal OS u PFS permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni. L-HR ta' OS kien 0.82 (95 % CI: 0.67 sa 1.0) f'pazjenti b'tumur bi KRAS tat-tip li jinstab fin-natura, u 0.89 (95 % CI: 0.73 sa 1.09) f'pazjenti b'tumur b'mutazzjoni fi KRAS. Għal pazjenti b'TTP ≥ 6 xhur wara li jkunu bdew it-trattament tal-ewwel faxx l-HR ta' OS kien 0.86 (95 % CI: 0.73 sa 1.01), u 0.86 (95 % CI: 0.64 sa 1.13) f'pazjenti b'TTP < 6 xhur wara li jkunu bdew it-trattament tal-ewwel faxx. Investigazzjonijiet speċifikati minn qabel ta' sottogruppi kemm għal PFS kif ukoll għal OS skont l-età (< 65 u ≥ 65 sena), is-sess tal-persuna, ir-razza, il-PS ta' ECOG (0 jew ≥ 1), in-numru ta' organi involuti, metastasi fil-fwied biss, post tat-tumur primarju (kolon jew rektum), livelli ta' antigen karċinoembrijoniku (<200 µg/L, ≥ 200 µg/L), il-koll urew effett tat-trattament favur it-trattament b'Cyramza u FOLFIRI aktar minn placebo u FOLFIRI. Fi 32 mit-33 analiżi speċifikati minn qabel ta' sottogruppi għal OS, l-HR kien < 1.0. Is-sottogrupp wiehed b'HR > 1 kien għall-pazjenti bi progressjoni tal-marda ta' < 3 xhur mill-bidu tat-trattament tal-ewwel faxx b'bevacizumab (HR 1.02 [95 % CI: 0.68 sa 1.55]). Dan is-sottogrupp wiehed huwa grupp li jista' jitqies li għandu mard aggressiv li b'mod relattiv ma jwiegħbx għat-trattament tal-ewwel faxx. Fiż-żewġ fergħat ta' trattament, pazjenti li kellhom newtropolinja kellhom medjan ta' OS itwal meta mqabbel ma dawk li ma kellhomx newtropolinja. Il-medjan ta' OS f'pazjenti b'kwalunkwe grad ta' newtropolinja kien ikbar fil-fergħa ta' ramucirumab (16.1 ta' xahar) milli fil-fergħa tal-placebo (12.6 ta' xahar). Il-medjan ta' OS f'pazjenti li ma kellhomx newtropolinja kien ta' 10.7 ta' xahar fiż-żewġ fergħat.

**Tabella 11: Sommarju tad-dejta ta' effikaċja- Popolazzjoni ITT**

	<b>Cyramza u FOLFIRI N = 536</b>	<b>Plaċebo u FOLFIRI N = 536</b>
Sopravivenza totali, xhur		
Medjan (95 % CI)	13.3 (12.4, 14.5)	11.7 (10.8, 12.7)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.84 (0.73, 0.98)	
Valur p <i>log-rank</i> stratifikat	0.022	
Sopravivenza mingħajr progressjoni, xhur		
Medjan (95 % CI)	5.7 (5.5, 6.2)	4.5 (4.2, 5.4)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.79 (0.70, 0.90)	
Valur p <i>log-rank</i> stratifikat	< 0.001	

Taqsiriet: CI = *confidence interval*

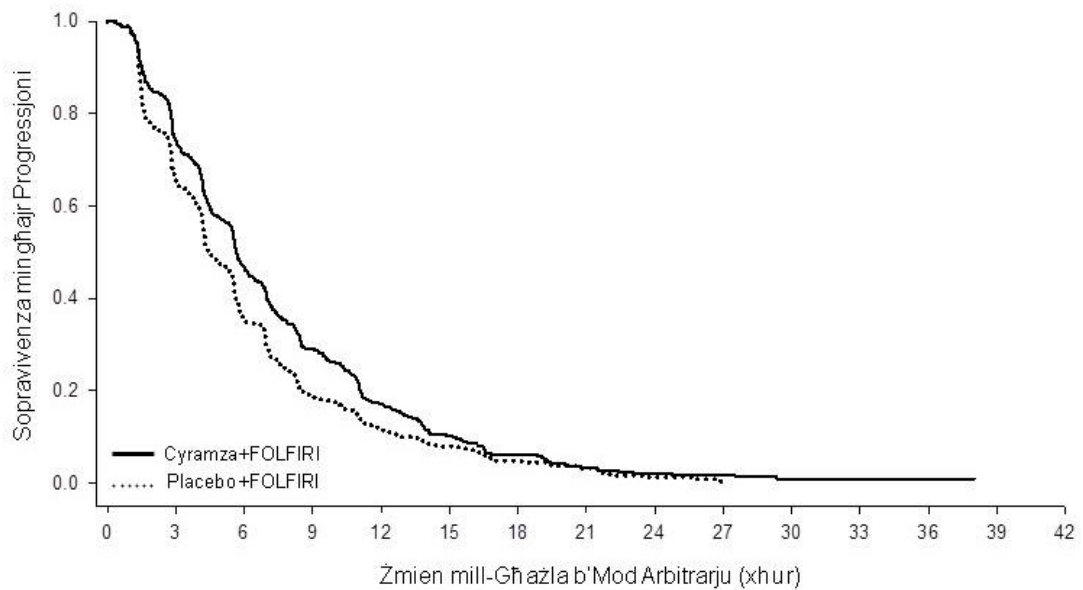
**Figura 4: Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza totali għal Cyramza u FOLFIRI versus plaċebo u FOLFIRI f'RAISE**



Numru f'Riskju	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Cyramza+FOLFIRI	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0	0
Placebo+FOLFIRI	536	486	400	329	228	166	108	66	44	22	10	2	2	1	0



**Figura 5: Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni ghal Cyramza u FOLFIRI versus placebo u FOLFIRI f'RAISE**



Numru f'Riskju	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Cyramza+FOLFIRI	536	381	234	142	77	38	20	11	6	5	2	1	1	0	0
Placebo+FOLFIRI	536	345	182	92	52	31	17	10	3	1	0	0	0	0	0

L-ORR kien simili għaż-żewġ ferġhat ta' trattament (13.4 % vs. 12.5 %, ramucirumab u FOLFIRI versus placebo u FOLFIRI, rispettivament). Ir-rata ta' kontroll tal-marda (rispons sħiħ flimkien ma' rispons parzjali flimkien ma' marda stabbli) kienet oġġla b' mod numerikali f' pazjenti fuq il-ferġha ta' ramucirumab u FOLFIRI meta mqabbla mal-ferġha tal-placebo u FOLFIRI (74.1 % vs. 68.8 %, rispettivament). Għall-QLQ-C30 ta' EORTC, il-pazjenti fil-ferġha ta' trattament b' ramucirumab u FOLFIRI rrapportaw tnaqqis temporanju fil-QoL meta mqabbla ma' pazjenti fil-ferġha ta' trattament bi placebo u FOLFIRI fil-parti l-kbira tal-iskali. Ftit kienu d-differenzi rrapportati bejn il-ferġhat wara l-ewwel xahar ta' trattament.

### NSCLC

#### *RELAY*

RELAY kien studju globali ta' fażi 3, *double-blind* u magħmul b' mod arbitrarju ta' Cyramza flimkien ma' erlotinib kontra placebo flimkien ma' erlotinib fejn b' mod arbitrarju ntgħażlu (1:1) 449 pazjent li ma kinux ittrattati preċedentement u li kellhom mar-reġistrazzjoni għall-istudju kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar (NSCLC) b' mutazzjonijiet attivi ta' exon 21 (L858R) jew l-eliminazzjoni ta' exon 19 fir-riċettur tal-fattur ta' tkabbir epidermali (EGFR). Pazjenti eligibbli kienu ECOG PS 0 jew 1. Pazjenti b' metastasi fis-CNS jew b' mutazzjonijiet magħrufa T790M EGFR fil-linja bażi kienu esklużi mill-istudju. Pazjenti b' riskju għoli ta' fsada, avvenimenti kardjovaskulari inkluż dawk li kellhom kwalunkwe avveniment trombotiku fl-arterji fi żmien 6 xhur qabel ir-reġistrazzjoni, kienu wkoll esklużi mill-istudju.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu b' bilanċjati bejn il-ferġhat. 77 % tal-pazjenti kienu Asjatiċi u 22 % kienu Kawkasi. Pazjenti ttrattati b' Cyramza flimkien ma' erlotinib kellhom titjib fis-sopravivenza minghajr progressjoni fil-marda (PFS-*progression-free survival*) li kien statistikament sinifikanti u klinikament relevantiment meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b' placebo flimkien ma' erlotinib (Tabella 12). Ġew osservati riżultati konsistenti fost is-sottogruppi inkluż dawk b' eliminazzjoni ta' exon 19 u sostituzzjoni ta' exon 21 (L858R), età, razza (Kawkasu HR: 0.618,

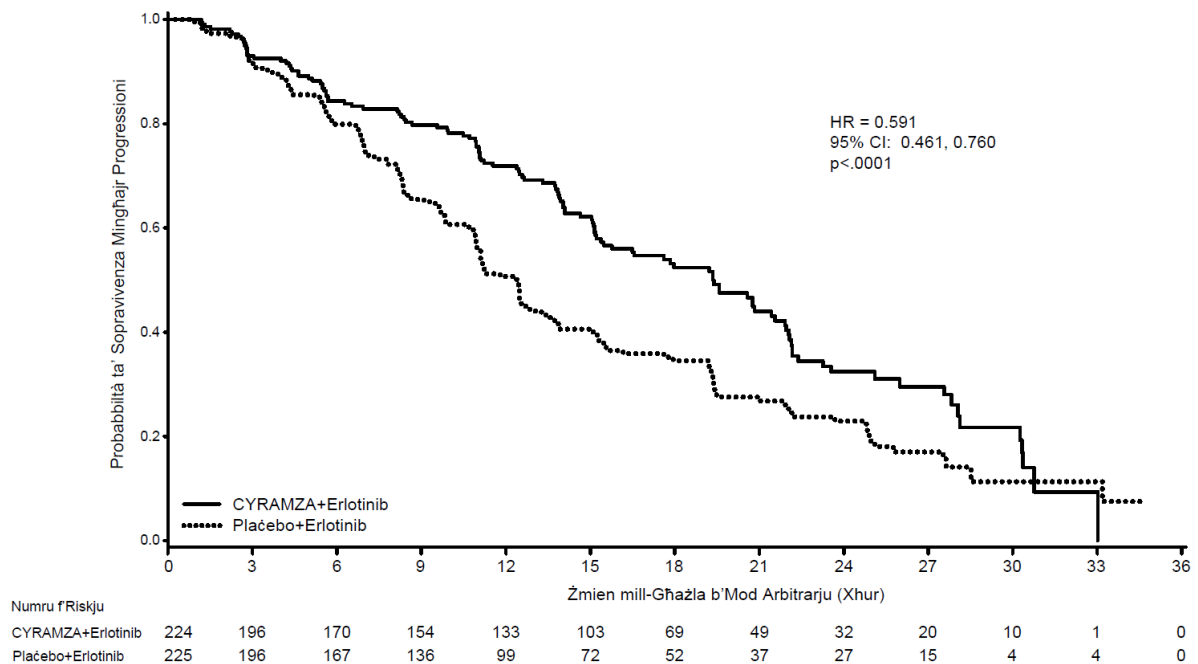
Asjatiku HR: 0.638), nies li jpejpu u nies li qatt ma pejpu. Id-dejta tas-sopravivenza totali ma kinitx matura sakemm sar l-analizi finali PFS (maturità ta' 17.6 %). Ir-riżultati ta' effikaċja RELAY huma murija f' Tabella 12 u Figura 6.

**Tabella 12: Sommarju tad-dejta ta' effikaċja f' RELAY – Popolazzjoni b'intenzjoni ta' trattament (ITT *Intent to treat*)**

	<b>Cyramza flimkien ma' erlotinib N = 224</b>	<b>Plaċebo flimkien ma' erlotinib N = 225</b>
<b>Sopravivenza minghajr progressjoni fil-marda</b>		
Numru ta' avvenimenti (%)	122 (54.5)	158 (70.2)
Medjan – xhur (95 % CI)	19.4 (15.38, 21.55)	12.4 (10.97, 13.50)
<i>Hazard Ratio</i> (95 % CI)	0.591 (0.461, 0.760)	
<i>Stratified Log-rank p-value</i>	< 0.0001	
<b>Sopravivenza Totali Proviżorja</b>		
Numru ta' mwiet (%)	37 (16.5)	42 (18.7)
Medjan – xhur (95 % CI)	NR	NR
<i>Hazard Ratio</i> (95 % CI)	0.832 (0.532, 1.303)	
<i>Stratified Log-rank p-value</i>	0.4209	
<b>Rata ta' Rispons Ogġettiv (Rispons Komplet + Rispons Parzjali)</b>		
Rata – percent (95 % CI)	76 (70.8, 81.9)	75 (69.0, 80.3)
CR, n (%)	3 (1.3)	2 (0.9)
PR, n (%)	168 (75.0)	166 (73.8)
<b>Tul ta' Żmien ta' Rispons</b>		
	<b>N = 171</b>	<b>N = 168</b>
Numru ta' avvenimenti (%)	101 (59.1)	128 (76.2)
Medjan – xhur (95 % CI)	18.0 (13.86, 19.78)	11.1 (9.69, 12.29)
<i>Hazard Ratio</i> (95 % CI)	0.619 (0.477, 0.805)	
<i>Unstratified Log-rank p-value</i>	0.0003	

Abbrevjazzjonijiet: CI = interval ta' kunfidenza, NR= *not reached* (ma ntlahaqx), CR = *complete response* (rispons komplet), PR = *partial response* (rispons parzjali). Ġiet użata proċedura ta' ttestjar ġerarkika għat-testjar ta' OS. OS ġiet ittestjata biss jekk PFS kien sinifikanti. Iż-żewġ punti finali kienu alfa-protetti.

**Figura 6: Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni tal-marda ghal Cyramza flimkien ma' erlotinib kontra placebo flimkien ma' erlotinib f' RELAY**



### REVEL

REVEL, studju ta' Cyramza u docetaxel versus placebo u docetaxel, fejn la l-pazjenti li ntgħazlu b'mod arbitrarju u lanqas l-investigaturi ma kienu jafu liema sustanza qed titnuża, sar f' 1,253 pazjent b'NSCLC avanzat b'mod lokali jew metastatiku skwamuż jew mhux skwamuż bi progressjoni tal-marda waqt jew wara terapija waħda abbażi tal-platinum. L-iskop finali primarju kien OS. Il-pazjenti ntagħzlu bi proporzjon ta' 1:1 biex jew jirċievu Cyramza u docetaxel (n = 628) jew placebo u docetaxel (n = 625). L-għażla b'mod arbitrarju giet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku, is-sess tal-persuna, manteniment qabel, u l-PS ta' ECOG. Cyramza bid-doża ta' 10 mg/kg jew placebo u docetaxel bid-doża ta' 75 mg/m<sup>2</sup> lkoll ingħataw permezz ta' infużjoni fil-vina f'jum 1 minn ċiklu ta' 21 jum. Postijiet fl-Asja tal-Lvant taw doża mnaqqsa ta' 60 mg/m<sup>2</sup> ta' docetaxel kull 21 jum. Il-pazjenti bi hruġ ta' demm riċenti serju mill-pulmuni, gastrointestinali jew wara operazzjoni, xhieda ta' emorraġiji fis-CNS, involviment tat-tumur f'passaġġ tan-nifs jew vina jew arterja prinċipali, kavittazzjoni got-tumur, u storja ta' hruġ ta' demm sinifikanti jew disturbi trombotiċi mhux ikkontrollati ġew esklużi. Minbarra hekk, pazjenti li kienu qed jirċievu kwalunkwe tip ta' antikoagulazzjoni terapewtika u/jew terapija kronika b'medicini antiinfjammatorji mhux steroidi jew sustanzi oħra kontra l-plejtlits jew dawk b'metastasi mhux stabbli b'mod kliniku fil-moħħ/fis-CNS ġew esklużi. L-użu tal-aspirina b'doži sa 325 mg/jum kien permess (ara sezzjoni 4.4). Kienu inklużi numru limitat ta' persuni mhux Kawkasiċi, speċjalment pazjenti Suwed (2.6 %). Għalhekk hemm esperjenza limitata bil-kombinazzjoni ta' ramucirumab u docetaxel f'dawn il-pazjenti b'NSCLC avanzat kif ukoll f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, mard kardjovaskulari u obesità.

Id-demografika tal-pazjenti fil-linja bażi u karatteristiċi tal-marda generalment kienu b'bilanċjati bejn il-fergħat: il-medjan tal-età kien 62 sena; 67 % tal-pazjenti kienu rġiel; 82 % kienu Kawkasiċi, 13 % Asjatiċi; il-PS ta' ECOG kien 0 għal 32 % tal-pazjenti, 1 għal 67 % tal-pazjenti; 73 % tal-pazjenti kellhom istoloġija mhux skwamuża u 26% kellhom istoloġija skwamuża. L-aktar terapiji komuni li ngħataw qabel kienu jinkludu pemetrexed (38 %), gemcitabine (25 %), taxane (24 %), u bevacizumab (14 %); 22 % tal-pazjenti rċewew terapija ta' manteniment qabel. Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' terapija b'docetaxel kien 14.1 ġimgħa għal fergħa ta' ramucirumab u docetaxel (b'medjan ta' tehid ta' 4.0 infużjonijiet) u 12.0-il ġimgħa għall-fergħa ta' placebo u docetaxel (b'medjan ta' tehid ta' 4.0 infużjonijiet).

L-OS tjeib b'mod sinifikanti u statistiku f'pazjenti li kienu qed jirċievu Cyramza u docetaxel meta mqabbel ma' dawk li kienu qed jirċievu placebo u docetaxel (HR 0.857; 95 % CI: 0.751 sa 0.979;  $p = 0.024$ ). Kien hemm zieda ta' 1.4 xhur fil-medjan tas-sopravivenza favur il-fergħa ta' Cyramza u docetaxel: 10.5 xhur fil-fergħa ta' Cyramza u docetaxel u 9.1 xhur fil-fergħa ta' placebo u docetaxel. Il-PFS tjeib b'mod sinifikanti u statistiku f'pazjenti li kienu qed jirċievu Cyramza u docetaxel meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu placebo u docetaxel (HR 0.762; 95 % CI: 0.677 sa 0.859;  $p < 0.001$ ). Kien hemm zieda ta' 1.5 xhur fil-medjan ta' PFS favur il-fergħa ta' Cyramza u docetaxel: 4.5 xhur fil-fergħa ta' Cyramza u docetaxel u 3 xhur fil-fergħa ta' placebo u docetaxel. L-ORR (rispons sħiħ [CR - *complete response*] + rispons parzjali [PR - *partial response*]) tjeib b'mod sinifikanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Cyramza u docetaxel meta mqabbel ma' dawk li kienu qed jirċievu placebo u docetaxel (22.9 % vs. 13.6 %,  $p < 0.001$ ). L-investigazzjonijiet primarji tal-Kwalità tal-Ħajja (QoL - *Quality of Life*) urew żminijiet simili għal deterjorament bejn il-fergħat ta' trattament għall-puntegġi kollha fuq l-Iskala ta' Sintomi tal-Kanċer tal-Pulmun (LCSS - *Lung Cancer Symptom Scale*).

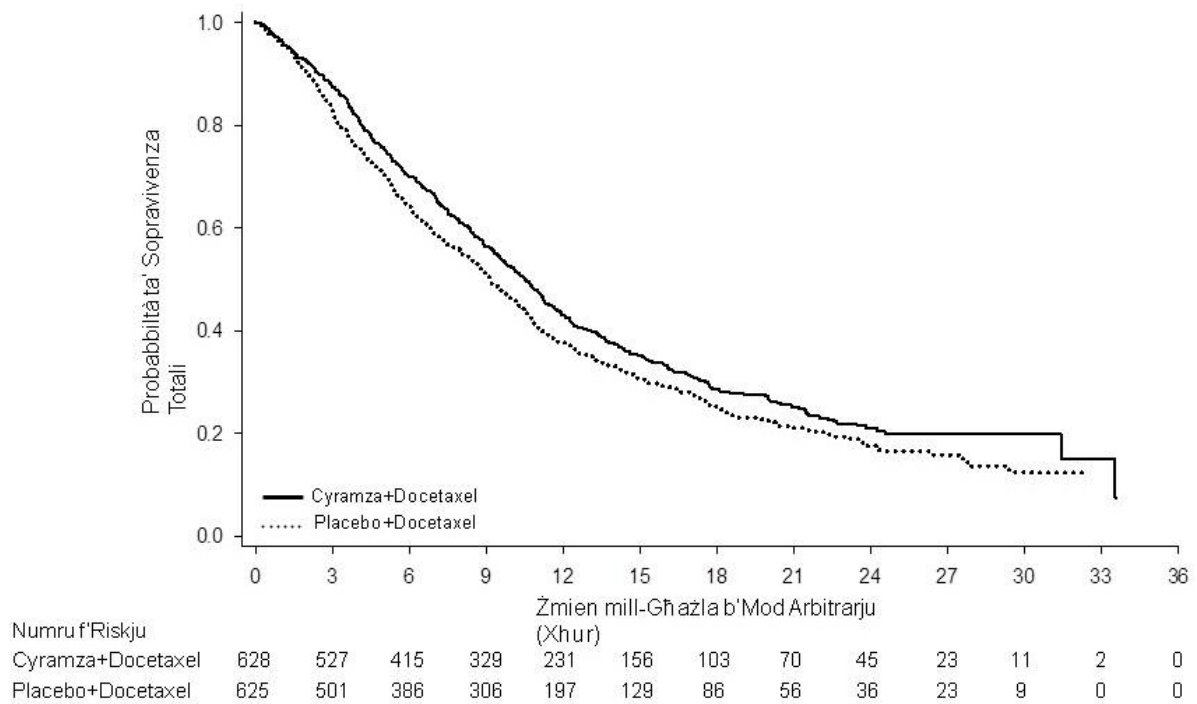
Ġie osservat titjib konsistenti (ramucirumab u docetaxel vs placebo u docetaxel) għall-PFS u l-OS f' sottogrupperi importanti. Ir-riżultati tas-sottogrupperi ta' OS kienu jinkludu li ġej: istoloġija mhux skwamuza (HR 0.83; 95 % CI: 0.71 sa 0.97; OS medjan [mOS]: 11.1 vs 9.7 xhur) u istoloġija skwamuza (HR 0.88; 95 % CI: 0.69 sa 1.13; mOS: 9.5 vs 8.2 xhur); pazjenti b'manteniment qabel (HR 0.69; 95 % CI: 0.51 sa 0.93; mOS: 14.4 vs 10.4 xhur); żmien minn meta nbdiet it-terapija preċedenti <9 xhur (HR 0.75; 95% CI: 0.64 sa 0.88; mOS: 9.3 vs 7.0 xhur); pazjenti b'età < 65 sena (HR 0.74, 95 % CI: 0.62, 0.87; mOS: 11.3 vs 8.9 xhur). Ġiet osservata tendenza ta' tnaqqis fl-effikaċja b'zieda fl-età f'pazjenti li kienu qed jirċievu ramucirumab u docetaxel għat-trattament ta' NSCLC avanzat bi progressjoni tal-marda wara kimoterapija abbażi tal-platinum (ara sezzjoni 5.1). Ma kienu osservati l-ebda differenzi fl-effikaċja bejn il-fergħat ta' trattament fis-sottogrupperi ta' pazjenti b'età  $\geq 65$  sena (OS HR 1.10, 95 % CI: 0.89, 1.36; medjan OS [mOS]: 9.2 vs 9.3 xhur, ara sezzjoni 4.4), pazjenti ttrattati qabel b'taxanes (HR 0.81; 95 % CI: 0.62 sa 1.07; mOS 10.8 vs 10.4 xhur) u dawk bi żmien ta'  $\geq 9$  xhur mill-bidu tat-terapija ta' qabel (HR 0.95; 95 % CI: 0.75 sa 1.2; mOS: 13.7 vs 13.3 xhur). Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew f'Tabella 13.

**Tabella 13: Sommarju tad-dejta ta' effikaċja – popolazzjoni ITT**

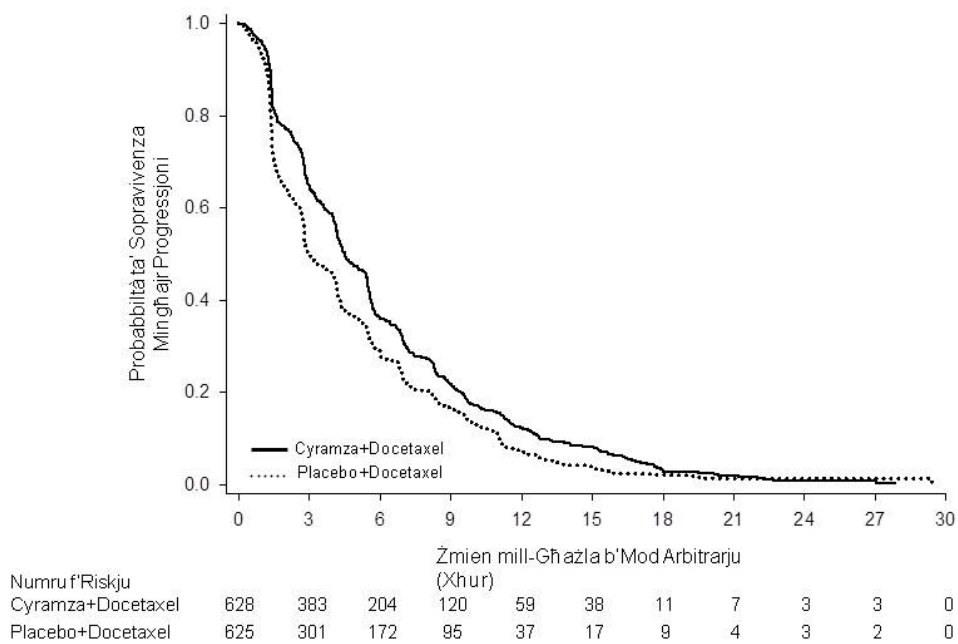
	<b>Cyramza u docetaxel N = 628</b>	<b>Placebo u docetaxel N = 625</b>
<b>Sopravivenza totali, xhur</b>		
Medjan –xhur (95 % CI)	10.5 (9.5, 11.2)	9.1 (8.4, 10.0)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.857 (0.751, 0.979)	
Valur p <i>log-rank</i> stratifikat	0.024	
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni, xhur</b>		
Medjan (95 % CI)	4.5 (4.2, 5.4)	3.0 (2.8, 3.9)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.762 (0.677, 0.859)	
<i>log-rank</i> stratifikat	< 0.001	
<b>Rata ta' rispons ogġettiva (CR + PR)</b>		
Rata – perċentwal (95 % CI)	22.9 (19.7, 26.4)	13.6 (11.0, 16.5)
Valur p CMH stratifikat	< 0.001	

Taqsiriet: CI = *confidence interval*, CR= rispons sħiħ, PR= rispons parzjali, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

**Figura 7: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza totali ghal Cyramza u docetaxel versus placebo u docetaxel f'REVEL**



**Figura 8: Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza mingħajr progressjoni ghal Cyramza u docetaxel versus placebo u docetaxel f'REVEL**



## Karċinoma epatoċellulari

### REACH-2

REACH-2 kien studju *double-blind*, globali u magħmul b' mod arbitrarju ta' Cyramza flimkien ma' BSC kontra placebo flimkien ma' BSC fejn mad-dhul fl-istudju ntagħażlu b' mod arbitrarju (2:1) 292 pazjent b'HCC li kellhom livell ta' AFP fis-serum ta'  $\geq 400$  ng/ml. Il-pazjenti li rreġistraw fl-istudju kellhom progressjoni tal-marda waqt jew wara terapija preċedenti b' sorafenib jew kellhom xi intolleranza għal sorafenib. Pazjenti eliġibbli kienu Child Pugh A (punteġġ < 7), kellhom tneħhija ta' creatinine  $\geq 60$  ml/min, u ECOG PS ta' 0 jew 1. Barra minn hekk, kienu jew *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) stadju B u ma setgħux joqogħdu għal iżjed terapija lokoreġjonali, jew kienu BCLC stadju C. Pazjenti b' metastasi fil-moħħ, marda leptomeningeali, kompressjoni bla kontroll tan-nervituri tas-sinla tad-dahar, encefalopatija epatika fil-passat jew kurrenti jew axxite klinikament rilevanti, fsada variċeali severa fit-3 xhur qabel it-ttrattament, jew variċi gastrici jew esofagali f' riskju għoli ta' fsada kienu esklużi mill-istudju. Il-punt finali primarju kien is-sopravivenza in ġenerali. Il-livell massimu biex wieħed jidhol fl-istudju tal-AFP elevat għal REACH-2 kien determinat skont ir-riżultati ta' sopravivenza minn sottogrupp speċifikat minn qabel, analiżi esploratorja minn REACH, studju kliniku supportiv, komplut preċedentement ta' fażi 3 f' 565 pazjent b'HCC magħżula b' mod arbitrarju (1:1) għal jew Cyramza flimkien ma' BSC jew placebo flimkien ma' BSC li kellhom progressjoni tal-marda waqt jew wara terapija preċedenti b' sorafenib.

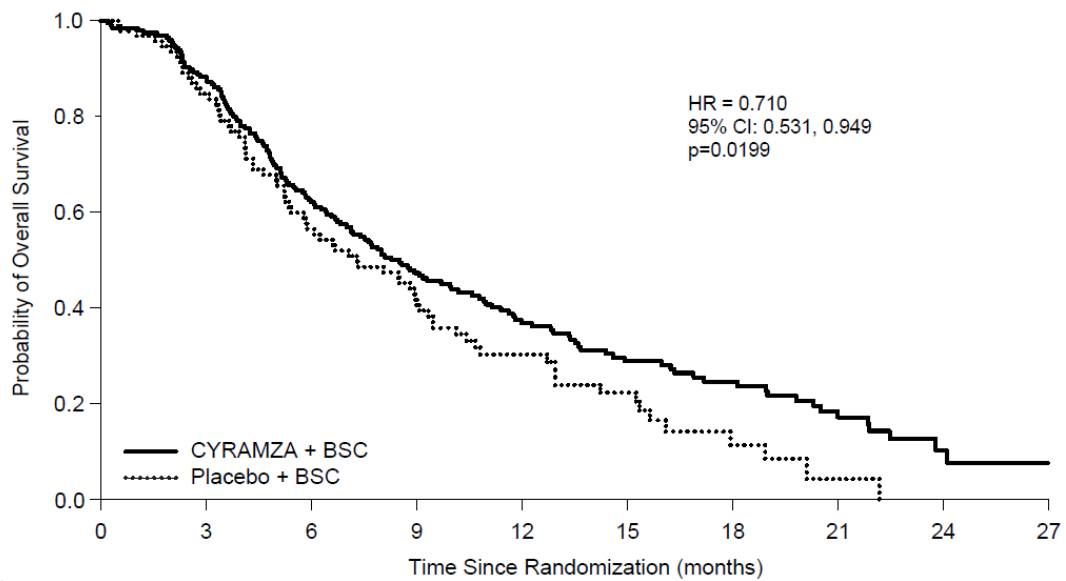
F'REACH-2, id-demografiji tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu, fil-parti l-kbira tagħhom, bbilancjati bejn il-fergħat, hlief għal AFP, li kien aktar baxx fil-fergħa ta' placebo. Il-pazjenti ttrattati b' Cyramza kellhom titjib statistikament sinifikanti fl-OS meta mqabbel ma' placebo (Tabella 14). L-ikbar riżultat ta' effikaċja f' REACH-2 kien sostnut b' titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza mingħajr progressjoni tal-marda f' pazjenti ttrattati b' Cyramza meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo. L-effett relattiv ta' ttrattament (evalwat minn HR) ta' Cyramza meta mqabbel ma' placebo kien fil-parti l-kbira konsistenti fost is-sottogruppi, li kienu jinkludu l-età, razza, l-etjoloġija tal-marda u raġuni għat-twaqqif ta' sorafenib (progressjoni tal-marda vs. intolleranza). Assoċjazzjoni rilevanti ta' espożizzjoni-effikaċja giet osservata għal ramucirumab f' REACH-2 (ara sezzjoni 5.2). Ir-riżultati ta' effikaċja ta' REACH-2 huma muriġa f' Tabella 14 u Figura 9.

**Tabella 14: Sommarju tad-dejta dwar l-effikaċja f' REACH-2 - Intenzjoni għat-ttrattament tal-popolazzjoni (ITT)**

	<b>Cyramza N = 197</b>	<b>Placebo N = 95</b>
<b>Sopravivenza in Ġenerali, xhur</b>		
Medjan (95 % CI)	8.51 (7.00, 10.58)	7.29 (5.42, 9.07)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI)	0.710 (0.531, 0.949)	
<i>Stratified log-rank p-value</i>	0.0199	
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni, xhur</b>		
Medjan (95 % CI)	2.83 (2.76, 4.11)	1.61 (1.45, 2.69)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI)	0.452 (0.339, 0.603)	
<i>Stratified log-rank p-value</i>	< 0.0001	
<b>Rata ta' Rispons Oġġettiv (CR + PR)</b>		
ORR % (95 % CI)	4.6 (1.7, 7.5)	1.1 (0.0, 3.1)
<i>p-value</i>	0.1697	

Abbrevjazzjonijiet: CI = interval ta' kunfidenza (*confidence interval*), CR = rispons komplet (*complete response*), ORR = rata ta' rispons oġġettiv (*objective response rate*) u PR = rispons parzjali (*partial response*)

**Figura 9: Graff Kaplan-Meier ta' Sopravivenza in Ġenerali għal Cyramza kontra placebo f'REACH-2**



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

Pazjenti b'Puntegġ ta' Eżekuzzjoni (PS - Performance Status) ta'  $\geq 2$  tal-Grupp ta' Koperattiva tal-Onkologija tal-Lvant (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group)

Pazjenti b'puntegġ ECOG  $\geq 2$  ġew esklużi mill-istudji prinċipali fl-indikazzjonijiet kollha, għalhekk is-sigurtà u l-effikaċja ta' Cyramza f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti mhijiex magħrufa.

#### Immunogeniċità

Il-pazjenti f'zewġ studji ta' fażi 3, RAINBOW u REGARD ġew ittestjati f'ħafna punti ta' żmien għal antikorpi kontra l-mediċina (ADAs - anti-drug antibodies). Il-kampjuni ġew ittestjati mingħand 956 pazjent: 527 pazjent ittrattati b'ramucirumab u 429 pazjent ittrattati b'kontroll. Ħdax (2.2 %) mill-pazjenti ttrattati b'ramucirumab u zewġ (0.5 %) pazjenti ttrattati b'kontroll żviluppaw ADAs. L-ebda wieħed/waħda mill-pazjenti b'ADAs ma kellu/ha IRR. L-ebda pazjent/a ma kellu/ha antikorpi li jinnewtralizzaw kontra ramucirumab. Ma hemmx dejta biżżejjed biex tistma l-effetti ta' ADAs fuq l-effikaċja jew is-sigurtà ta' ramucirumab.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'Cyramza f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-adenokarcinoma tal-istonku, l-adenokarcinoma tal-kolon u tar-rektum, f'karcinoma tal-pulmun u kancer tal-fwied (ara sezzjoni 4.2 għal-informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Is-sigurtà u l-farmakokinetika (PK) ta' ramucirumab, bħala sustanza waħidha, ġew evalwati f' I4T-MC-JVDA, studju multiċentriku, *open-label* ta' fażi 1 f'pazjenti pedjatriċi u adulti żgħar t'età minn 1 sa 21 sena sabiex tiġi ddeterminata d-doża rakkomandata f'fażi 2 (RP2D - recommended phase 2 dose). L-istudju kkonsista f'2 partijiet. F'Parti A, ramucirumab ġie mogħti b'doża ta' 8 mg/kg jew 12-il mg/kg minn ġol-vini għal 60 minuta kull ġimagħtejn lil 23 pazjent b'tumuri rikorrenti jew reżistenti għat-ttrattament li mhumiex fis-CNS. Doża massima ttollerata ma ntlahqitx. Ġie ddeterminat li l-RP2D għandu jkun ta' 12-il mg/kg meta mogħti kull ġimagħtejn. F'Parti B, ramucirumab ġie mogħti fl-RP2D lil 6 pazjenti b'tumuri fis-CNS f'rikadenza jew reżistenti għat-ttrattament sabiex tiġi

evalwata t-tollerabilità f' din il-popolazzjoni. Ma ġie osservat ebda rispons fit-tumur kemm f'Parti A u kemm f'Parti B.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ramucirumab flimkien ma' gemcitabine u docetaxel meta mqabbla ma' gemcitabine u docetaxel waħidhom ġew evalwati f' J1S-MC-JV02 (JV02), studju ta' Fażi 2, globali, multiċentriku, magħmul b'mod arbitrarju u li sar f' 23 pazjent pedjatriku u adult żgħir b'etajiet minn 36 xahar sa 29 sena b'sarkoma sinovjali (SS- *synovial sarcoma*) li rkadiet, rikorrenti jew progressiva. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju (2:1) ġew identifikati skont l-istadju tagħhom fil-perjodu ta' rikadenza (mard metastatiku kontra avanzat lokament). L-istudju ntemm mingħajr evalwazzjoni formali tal-punt finali primarju ta' PFS peress li fl-analiżi interim ta' futilità, JV02 ma lahaqx il-kunfidenza ta' 60 % speċifikata minn qabel ta' superjorità fit-trattament (PFS HR ta' inqas minn 1 għal SS). Kien hemm rispons parzjali wieħed u ebda rispons komplet fil-fergħa tal-esperiment. Ma ġie osservat ebda rispons, komplet jew parzjali fil-fergħa tal-kontroll.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-programm ta' trattament b'doża ta' 8 mg/kg kull ġimagħtejn, il-medji ġeometriċi tas- $C_{min}$  ta' ramucirumab fis-serum qabel ma tingħata r-raba' u s-seba' doża ta' ramucirumab mogħti bhala sustanza waħidha f'pazjenti b'kanċer gastriku avanzat kienu 49.5 µg/ml (medda ta' 6.3-228 µg/ml) u 74.4 µg/ml (medda ta' 13.8-234 µg/ml) rispettivament. Fis-serum ta' pazjenti b'HCC, il-medji ġeometriċi tas- $C_{min}$  ta' ramucirumab qabel ma tingħata t-tieni, ir-raba' u s-seba' doża ta' ramucirumab kienu 23.5 µg/ml (medda ta' 2.9-76.5 µg/ml), 44.1 µg/ml (medda ta' 4.2-137 µg/ml) u 60.2 µg/ml (medda ta' 18.3-123 µg/ml), rispettivament.

Wara l-programm ta' trattament b'doża ta' 8 mg/kg ramucirumab kull ġimagħtejn flimkien ma' FOLFIRI, il-medji ġeometriċi tas- $C_{min}$  ta' ramucirumab kienu 46.3 µg/ml (firxa ta' 7.7-119 µg/ml) u 65.1 µg/ml (firxa ta' 14.5-205 µg/ml) qabel l-għoti tat-tielet u l-hames doża, rispettivament, fis-serum minn pazjenti b'mCRC.

Wara l-programm ta' trattament b'doża ta' 10 mg/kg ramucirumab kull tliet ġimgħat, il-medji ġeometriċi tas- $C_{min}$  ta' ramucirumab kienu 28.3 µg/ml (firxa ta' 2.5-108 µg/ml) u 38.4 µg/ml (firxa ta' 3.1-128 µg/ml) qabel l-għoti tat-tielet u l-hames doża, rispettivament, ta' ramucirumab mogħti flimkien ma' docetaxel, f'serum minn pazjenti b'NSCLC.

Wara l-programm ta' trattament b'doża ta' 10 mg/kg ramucirumab kull ġimagħtejn, il-medji ġeometriċi tas- $C_{min}$  ta' ramucirumab kienu 68.5 µg/ml (firxa ta' 20.3-142 µg/ml) u 85.7 µg/ml (firxa ta' 36.0-197 µg/ml) qabel l-għoti tar-raba' u s-seba' doża, rispettivament, ta' ramucirumab mogħti flimkien ma' erlotinib, f'serum minn pazjenti b'NSCLC.

### Assorbiment

Cyramza jingħata bhala infużjoni fil-vina. Ma saru l-ebda studji b'għoti minn rotot oħra.

### Distribuzzjoni

Abbażi tal-metodu farmakokinetiku tal-popolazzjoni PK (PopPK - *population pharmacokinetics*), il-medja (% tal-koeffiċjent ta' varjazzjoni [CV% - *% coefficient of variation*]) tal-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss (*steady state*) għal ramucirumab kienet 5.4 L (15 %).

### Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' ramucirumab ma ġiex studjat. L-antikorpi jiġu mneħħija b'mod prinċipali permezz ta' kataboliżmu.



### Eliminazzjoni

Abbaži ta' PopPK, il-medja (CV%) ta' tneħħija ta' ramucirumab kienet 0.015 L/siegħa (30 %) u l-medja tal-*half-life* kienet 14-il jum (20 %).

### Dipendenza fuq il-ħin u d-doża

Ma kien hemm l-ebda devjazzjoni ċara mill-proporzjonalità tad-doża fil-farmakokinetika ta' ramucirumab minn 6 mg/kg sa 20 mg/kg. Proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' 1.5 kien osservat għal ramucirumab meta ingħatat doża kull ġimagħtejn. Abbaži ta' simulazzjonijiet bl-użu tal-mudell PopPK, l-istat fiss (*steady state*) jinkiseb mas-sitt doża.

### Anzjani

Abbaži ta' PopPK, ma kien hemm l-ebda differenza fl-espożizzjoni għal ramucirumab f'pazjenti b'età  $\geq 65$  sena meta mqabbla ma' pazjenti li għandhom  $< 65$  sena.

### Indeboliment tal-kliewi

Ma saru l-ebda studji formali biex jivvalutaw l-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' ramucirumab. Abbaži ta' PopPK, l-espożizzjoni għal ramucirumab kienet simili f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina kkalkulata  $[CrCl] \geq 60$  sa  $< 90$  ml/min), indeboliment moderat tal-kliewi ( $CrCl \geq 30$  sa  $< 60$  ml/min) jew indeboliment sever tal-kliewi ( $CrCl 15$  sa  $29$  ml/min) meta mqabbla ma' dik ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi ( $CrCl \geq 90$  ml/min).

### Indeboliment tal-fwied

Ma saru l-ebda studji formali biex jivvalutaw l-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' ramucirumab. Abbaži ta' PopPK, espożizzjoni għal ramucirumab f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubin totali  $> 1.0$ - $1.5$  limitu ta' fuq tan-normal (ULN - *upper limit of normal*) u kwalunkwe AST jew bilirubin totali  $\leq 1.0$  ULN u AST  $> ULN$ ) jew indeboliment moderat tal-fwied (bilirubin totali  $> 1.5$ - $3.0$  ULN u kwalunkwe AST) kien jixbah lil dak ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (bilirubin totali u AST  $\leq ULN$ ). Ramucirumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (bilirubin totali  $> 3.0$  ULN u kwalunkwe AST).

### Popolazzjoni pedjatrika

L-espożizzjoni għal ramucirumab f'pazjenti pedjatriki u adulti żgħar (tfal  $> 12$  -il xahar u  $< 21$  sena) b'tumuri solidi reżistenti għat-trattament, inklużi tumuri fis-CNS wara doża waħda jew doži multipli ta' 8 mg/kg jew 12-il mg/kg kienet simili għall-espożizzjoni miksuba f'pazjenti adulti. Barra minn hekk, l-espożizzjoni għal ramucirumab wara doża ta' 12-il mg/kg kienet simili fost il-firxa t'etajiet minn  $> 12$ -il xahar sa  $< 21$  sena.

### Popolazzjonijiet speċjali oħra

Abbaži ta' PopPK, il-kovarjati li ġejjin instabu li ma kellhom l-ebda impatt fuq id-dispożizzjoni ta' ramucirumab: età, sess, razza, livelli ta' albumina. Dawn u fatturi oħra li ġew investigati kellhom  $< 20$  % ta' effett fuq id-dispożizzjoni ta' ramucirumab. Il-piż tal-ġisem huwa kkunsidrat bħala kovarjant sinifikanti tal-farmakokinetika ta' ramucirumab li tiġġustifika d-dożaġġ abbaži ta' piż tal-ġisem.

### Relazzjonijiet bejn espożizzjoni u rispons

#### Effikaċja

Analizi ta' espożizzjoni-rispons indikaw li l-effikaċja kienet korrelata mal-espożizzjoni għal ramucirumab fl-istudji prinċipali kollha. L-effikaċja kif imkejla permezz ta' titjib fl-OS, kienet assoċjata ma' zieda fl-ammont ta' espożizzjoni għal ramucirumab li rriżulta minn 8 mg/kg

ramucirumab mogħti kull ġimagħtejn u minn għoti ta' 10 mg/kg ramucirumab kull 3 ġimghat. Titjib fil-PFS kien ukoll assoċjat ma' żieda fl-espożizzjoni ta' ramucirumab għal kanċer gastriku avanzat, NSCLC b'progressjoni tal-marda wara kimoterapija bbażata fuq platinum, u mCRC.

Fl-istudju REACH-2 għal HCC, ġiet osservata assoċjazzjoni rilevanti ta' espożizzjoni-effikaċja għal ramucirumab li wera li pazjenti li kellhom espożizzjoni 'l fuq mill-medjan biss kellhom titjib fl-OS meta mqabbel ma' placebo, u dawn ir-relazzjonijiet ta' espożizzjoni –effikaċja baqgħu wara tentattivi ta' aġġustament għal fatturi pronjoſtiċi oħra. Ġie osservat effett ta' trattament fuq PFS għal-livelli kollha ta' espożizzjoni fornuti minn 8 mg/kg ramucirumab mogħti kull ġimagħtejn. Din it-tip ta' relazzjoni ma' ġietx osservata fl-istudju RELAY għal NSCLC b'10 mg/kg ramucirumab flimkien ma' erlotinib mogħtija kull ġimagħtejn.

### Sigurtà

F'RAINBOW, l-inċidenzi ta' ipertensjoni, newtropenija u lewkopenija ta' Grad  $\geq 3$  żdiedu ma' espożizzjoni oġħla għal ramucirumab.

F'RAISE, l-inċidenza ta' newtropenija ta' Grad  $\geq 3$  żdiedet ma' espożizzjoni oġħla għal ramucirumab.

F'RELAY, ma' ġiet identifikata ebda relazzjoni bejn espożizzjoni u sigurtà għall-punti finali magħżula ta' sigurtà, inklużi ipertensjoni, dijarea, proteinurja u dermatite aknejiforma ta' Grad  $\geq 3$ .

F'REVEL, l-inċidenzi ta' newtropenija bid-deni u ipertensjoni ta' Grad  $\geq 3$  żdiedu ma' espożizzjoni oġħla għal ramucirumab.

Mill-ġabra ta' tagħrif minn REACH-2 u REACH (pazjenti b'fetoproteina alfa  $\geq 400$  ng/ml), l-inċidenzi ta' ipertensjoni ta' Grad  $\geq 3$  żdiedu b'espożizzjoni aktar għolja ta' ramucirumab.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma saru l-ebda studji fl-animali biex jittestjaw ramucirumab għall-possibbiltà li jikkawża kanċer jew effett tossiku fuq il-ġeni.

L-organi fil-mira identifikati fi studji ta' effett tossiku minn dozi ripetuti f'xadini cynomolgus kienu l-kliwi (glomerulonefrite), l-għadam (żieda fil-ħxuna u ossifikazzjoni endokondrali mhux normali taż-żona epifisjali ta' tkabbir) u l-organi ta' riproduzzjoni tal-mara (tnaqqis fil-piż tal-ovarji u l-utru). Grad minimu ta' infjammazzjoni u/jew infiltrazzjoni ta' ċelluli mononukleari deheret f'diversi organi.

Ma sarux studji dwar tossiċità fuq is-sistema riproduttiva b'ramucirumab, madankollu, mudelli tal-animali (*animal models*) urew konnessjoni bejn anġjoġenesi, VEGF u Riċettur 2 ta' VEGF, u aspetti kritiċi ta' riproduzzjoni fin-nisa, żvilupp tal-embriju u tal-fetu, u żvilupp wara t-twelid. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' ramucirumab, x'aktarx li fl-animali, ramucirumab jinibixxi anġjoġenesi u jwassal għal reazzjonijiet avversi fuq il-fertilità (ovulazzjoni), l-iżvilupp tal-plaċenta, il-feti li jkunu qed jiżviluppaw u l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Doża waħda ta' ramucirumab ma naqqsitx il-fejqa ta' feriti fix-xadini meta ntuża mudell li jaqta' l-ħxuna kollha.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine  
Histidine monohydrochloride  
Sodium chloride  
Glycine (E640)  
Polysorbate 80 (E433)  
Ilma għall-injezzjonijiet

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Cyramza m'għandux jingħata jew jithallat ma' soluzzjonijiet ta' dextrose.  
Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

#### Kunnett mhux miftuħ

3 snin.

#### Wara d-dilwizzjoni

Meta jiġu ppreparati skont l-istruzzjonijiet, soluzzjonijiet ta' infużjoni ta' Cyramza ma jkunx fihom preservattivi kontra l-mikrobi.

L-istabbiltà kimika u fiżika ta' Cyramza waqt l-użu f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) intweriet għal 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew għal 4 sigħat f' temperatura ta' 25 °C. Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah u s-soltu ma jkunux aktar minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2°C - 8°C, ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f' kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ (2 °C - 8 °C ).  
Tagħmlux fil-friza.  
Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Soluzzjoni ta' 10 ml f' kunnett (ħgieg tat-Tip I) b'tapp tal-lastku chlorobutyl, sigill tal-aluminju u għatu tal-polypropylene.  
Soluzzjoni ta' 50 ml f' kunnett (ħgieg tat-Tip I) b'tapp tal-lastku chlorobutyl, sigill tal-aluminju u għatu tal-polypropylene.

Pakkett ta' kunnett wiehed ta' 10 ml.  
Pakkett ta' 2 kunjetti ta' 10 ml.  
Pakkett ta' kunnett wiehed ta' 50 ml.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immanigġar ieħor

Thawwadx il-kunjett.

Ipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni bl-użu tat-teknika asettika biex taċċerta ruhek li s-soluzzjoni ppreparata hija sterili.

Kull kunjett qiegħed biex jintuża darba biss. Qabel id-dilwizzjoni ifli l-kontenut tal-kunjetti għal frak u bidla fil-kulur (il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jkun ċar sa kemxejn ikaŋġi u bla kulur sa kemxejn isfar mingħajr ma jidher fih frak). Jekk tara xi frak jew bidla fil-kulur, armi l-kunjett.

Ikkalkula d-doża u l-volum ta' ramucirumab meħtieġa biex tipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni. Il-kunjetti fihom 100 mg jew 500 mg bħala soluzzjoni ta' 10 mg/ml ta' ramucirumab. Bħala dilwent uża biss soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).

### F'każ li jkun qed jintuża kontenitur mimli għal-lest b'infużjoni għal ġol-vini

Abbażi tal-volum ikkalkulat ta' ramucirumab, neħhi l-volum li jaqbel miegħu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) mill-kontenitur ta' 250 ml mimli għal-lest b'użu għal ġol-vini. Ittrasferixxi b'mod asettiku l-volum ikkalkulat ta' ramucirumab għal ġol-kontenitur b'użu għal ġol-vini. Il-volum finali totali fil-kontenitur għandu jkun ta' 250 ml. Il-kontenitur għandu jinqaleb bil-mod ta' taħt fuq biex jiġi aċċertat li thallat sewwa. Tiffriżax u thawwadx is-soluzzjoni għall-infużjoni. Tiddilwix b'soluzzjonijiet oħra u tagħtix ma' infużjonijiet oħra ta' elettroliti jew prodotti mediċinali fl-istess hin.

### F'każ li jkun qed jintuża kontenitur ta' infużjoni għal ġol-vini vojt

Ittrasferixxi b'mod asettiku l-volum ikkalkulat ta' ramucirumab go kontenitur ta' infużjoni għal ġol-vini vojt. Żid kwantità biżżejjed ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) fil-kontenitur biex iġġib il-volum totali għal 250 ml. Il-kontenitur għandu jinqaleb bil-mod ta' taħt fuq biex jiġi aċċertat li thallat sewwa. Tiffriżax u thawwadx is-soluzzjoni għall-infużjoni. Tiddilwix b'soluzzjonijiet oħra u tagħtix ma' infużjonijiet oħra ta' elettroliti jew prodotti mediċinali fl-istess hin.

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu miflija għal frak qabel jingħataw. Jekk jidher xi frak, armi s-soluzzjoni għall-infużjoni.

Armi kwalunkwe porzjon ta' ramucirumab li ma jkunx intuża u li jkun għad fadal fil-kunjett, minħabba li l-prodott ma fihx preservattivi kontra l-mikrobi.

Agħti permezz ta' pompa tal-infużjoni. Għall-infużjoni għandu jintuża pajp separat tal-infużjoni b'filtru ta' 0.22 mikron li jħalli l-proteini jgħaddu u l-pajp għandu jitlaħlaħ b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) fi tmiem l-infużjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
L-Olanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/957/001-003

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Dicembru 2014  
Data tal-aħħar tiġdid: 26 Settembru 2019

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

ImClone Systems LLC  
33 ImClone Drive,  
Branchburg  
New Jersey  
NJ 08876  
L-Istati Uniti

Eli Lilly Kinsale Limited  
Dunderrow  
Kinsale  
County Cork  
L-Irlanda

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

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

Lilly France Fegersheim  
2 rue du Colonel Lilly  
67640 Fegersheim  
Franza

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti għas-sottomissjoni ta' PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).



**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA – kunjett ta' 10 ml**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Cyramza 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
ramucirumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Millilitru wieħed ta' konċentrat fih 10 mg ramucirumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: histidine, histidine monohydrochloride, sodium chloride, glycine, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

100 mg/10 ml

Kunjett 1

2 kunjetti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu minn ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

Għall-użu ta' darba biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEĠA**

Thawdux.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigg.  
Tagħmlux fil-friza.  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/957/001 - kunjett wiehed ta' 10 ml.  
EU/1/14/957/002 - 2 kunjetti ta' 10 ml.

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT – kunjett ta' 10 ml**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Cyramza 10 mg/ml konċentrat sterili  
ramucirumab  
Għal użu IV wara d-dilwizzjoni.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

100 mg/10 ml

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA – kunjett ta' 50 ml**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Cyramza 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
ramucirumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Millilitru wiehed ta' konċentrat fih 10 mg ramucirumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: histidine, histidine monohydrochloride, sodium chloride, glycine, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

500 mg/50 ml  
Kunjett 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu minn ġol-vini wara d-dilwizzjoni.  
Għall-użu ta' darba biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Thawdux.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigg.  
Tagħmlux fil-friza.  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/14/957/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.



**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT – kunjett ta’ 50 ml**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Cyramza 10 mg/ml konċentrat sterili  
ramucirumab  
Għall-użu IV wara d-dilwizzjoni.

**2. METODU TA’ KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

500 mg/50 ml

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Cyramza 10 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ramucirumab

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Cyramza u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Cyramza
3. Kif jinghata Cyramza
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Cyramza
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Cyramza u għalxiex jintuża

Cyramza huwa medicina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva ramucirumab, li huwa antikorp monoklonali. Din hija proteina speċjalizzata li tirrikonoxxi u tehel ma' proteina oħra li tinsab fl-istrutturi tas-sistema ċirkolatorja tad-demem (bħal vini jew arterji) li tissejjaħ 'riċettur 2 VEGF'. Dan ir-riċettur huwa bżonnjuż għall-iżvilupp ta' strutturi godda ta' trasport tad-demem. Biex jikber, il-kanċer għandu bżonn ta' strutturi godda ta' trasport tad-demem biex jiżviluppa. Meta tehel mar-'riċettur 2 VEGF' u timblukkah, il-medicina taqta' l-provvista tad-demem liċ-ċelluli tal-kanċer.

Cyramza jinghata flimkien ma' paclitaxel, medicina oħra kontra l-kanċer, għat-trattament ta' kanċer avanzat tal-istonku (jew kanċer tal-post fejn l-esofagu u l-istonku jiltaqgħu) fl-adulti fejn il-marda tkun marret għall-agħar wara t-trattament b'medicini għat-trattament tal-kanċer.

Cyramza jintuża għat-trattament ta' kanċer avanzat tal-istonku (jew kanċer tal-post fejn l-esofagu u l-istonku jiltaqgħu) fl-adulti fejn il-marda tkun marret għall-agħar wara t-trattament b'medicini għat-trattament tal-kanċer u li għalihom it-trattament b'Cyramza flimkien ma' paclitaxel ma tkunx xierqa.

Cyramza jintuża għat-trattament ta' kanċers avanzati tal-kolon jew tar-rektum (partijiet mill-musrana l-kbira) fl-adulti. Huwa jinghata ma' medicini oħra msejha 'kimoterapija FOLFIRI', li jinkludu '5-fluorouracil', 'folinic acid', u 'irinotecan'.

Cyramza jinghata flimkien ma' erlotinib, medicina oħra kontra l-kanċer, bħala l-ewwel terapija għat-trattament ta' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli zgħar avanzat meta ċ-ċelluli tal-kanċer għandhom tibdil (mutazzjonijiet) speċifiku fil-gene tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir epidermali.

Cyramza jinghata flimkien ma' docetaxel, medicina oħra kontra l-kanċer, għat-trattament ta' pazjenti adulti bi stadju avanzat ta' kanċer tal-pulmun li l-marda tagħhom tkun marret għall-agħar wara trattament b'medicini li jittrattaw il-kanċer.

Cyramza jintuża għat-trattament ta' kanċer tal-fwied li huwa avanzat jew li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni, f'adulti li kienu ttrattati preċedentement b'medicina oħra kontra l-kanċer (sorafenib) u li għandhom livell għoli ta' proteina partikolari fid-demem (fetoproteina alfa)

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Cyramza

### M'ghandekx tinghata Cyramza

- jekk inti allergiku għal ramucirumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk hemm xhieda b'raġġi-X li l-kanċer fil-pulmun fih kavità jew toqba jew jekk il-kanċer tal-pulmun jinsab qrib arterja jew vina prinċipali.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek **qabel** tinghata Cyramza jekk inti:

- għandek kwalunkwe kundizzjoni li żżidlek ir-riskju ta' ħruġ ta' demm. Għid ukoll lit-tabib tiegħek jekk inti qed tieħu xi medicini li jistgħu jżidulek ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew li jaffettwaw il-ħila li d-demm jagħqad. F'każijiet bħal dawn, it-tabib tiegħek se jagħmel testijiet regolari biex jissorvelja r-riskju ta' ħruġ ta' demm.
- għandek kanċer tal-fwied u preċedement kellek fsada minn vini li ntefhu fil-pajp tal-ikel tiegħek (esofagu) jew għandek pressjoni għolja tad-demm fil-vina portali, li għorr id-demm mill-musrana u l-milsa għall-fwied.
- għandek kanċer tal-pulmun u kellek demm reċenti fil-pulmun (kellek is-soghla fejn ittella' demm ta' kulur aħmar luċidu) jew b'mod regolari qed tieħu medicini antiinfjammatorji li mhumix steroidi jew medicini li jaffettwaw il-kapaċità tad-demm li jikkoagula.
- għandek pressjoni għolja. Cyramza jista' jżid l-inċidenza ta' pressjoni għolja. It-tabib tiegħek se jaċċerta ruħu li jekk inti diġà għandek pressjoni għolja, din se titrażżan qabel jinbeda Cyramza. It-tabib tiegħek se jissorvelja l-pressjoni tiegħek u jaġġusta l-medicini tal-pressjoni tiegħek skont il-bżonn waqt it-trattament b'Cyramza. It-trattament bi Cyramza jista' jkollu bżonn jitwaqqaf għal ftit żmien sakemm il-pressjoni tiġi kkontrollata bil-medicini, jew titwaqqaf għalkollox jekk ma tkunx tista tiġi kkontrollata b'mod xieraq.
- għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.
- se tagħmel operazzjoni ppjanata, jekk inti għamilt operazzjoni dan l-aħħar jew jekk inti għandek ferita li mhux qed tfieq sewwa wara operazzjoni. Cyramza jista' jżid ir-riskju ta' problemi bil-fejtan ta' feriti. Inti m'għandekx tirċievi Cyramza għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel ma inti tagħmel operazzjoni ppjanata u t-tabib tiegħek jiddeċiedi meta jerga' jibdielek it-trattament. Jekk inti għandek ferita li mhux qed tfieq sewwa waqt it-trattament, l-għoti ta' doži ta' Cyramza jitwaqqaf sakemm il-ferita tkun fieqet għalkollox.
- għandek mard qawwi tal-fwied ('cirrozi') u kondizzjonijiet assoċjati miegħu, bħal akkumulazzjoni eċċessiva ta' fluwidu fl-addome tiegħek ('axxite'). It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk il-benefiċċji li jista' jkollu t-trattament humiex meqjusa li huma akbar mir-riskji li jista' jkun hemm għalik. Jekk għandek kanċer tal-fwied, it-tabib tiegħek se jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' konfużjoni u/jew diżorjentament assoċjati ma' problemi kroniċi tal-fwied u se jwaqqaf it-trattament b'Cyramza jekk tiżviluppa dawn is-sinjali u sintomi.
- għandek problemi severi bil-kliewi. Hemm dejta limitata disponibbli dwar l-użu ta' Cyramza f'pazjenti li għandhom funzjoni tal-kliewi indebolita b'mod qawwi.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek **immedjatament** jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik (jew jekk għandek xi dubju) **waqt trattament** b'Cyramza **jew f' kwalunkwe hin minn hemm 'il quddiem:**

- **Sadda tal-arterji minn tagħqid tad-demem** ('każijiet tromboemboliċi fl-arterji'): Cyramza jista' jikkawża tagħqid tad-demem fl-arterji tiegħek. Taqgħqid tad-demem fl-arterji jista' jwassal għal kundizzjonijiet serji, inkluż attakk tal-qalb jew puplesija. Sintomi ta' attakk tal-qalb jistgħu jinkludu uġiġħ fis-sider jew toqol fis-sider. Sintomi ta' puplesija jistgħu jinkludu tirziġ jew dgħufija tad-driegħ, tar-rigēl jew tal-wiċċ, li thossok konfuż/a, diffikultà biex titkellem jew tifhem lil haddieħor, diffikultà f'daqqa fil-mixi jew telf ta' bilanċ jew koordinazzjoni jew sturdament f'daqqa waħda. Cyramza jitwaqqaf b'mod permanenti jekk inti tiżviluppa tagħqid tad-demem fl-arterji.
- **Toqba fil-membrana tal-istonku jew tal-musrana** ('perforazzjoni gastrointestinali'): Cyramza jista' jżid ir-riskju ta' toqba fil-membrana tal-istonku jew tal-musrana tiegħek. Is-sintomi jinkludu wġiġħ qawwi fl-addome, remettar, deni jew tkexkix ta' bard. Cyramza jitwaqqaf b'mod permanenti jekk inti tiżviluppa toqba fil-membrana tal-istonku jew tal-musrana tiegħek.
- **Hafna telf ta' demm:** Cyramza jista' jżid ir-riskju li jkollok hafna telf ta' demm. Is-sintomi jistgħu jinkludu: għeja kbira hafna, dgħufija, sturdament jew bidla fil-kulur tal-ippurgar tiegħek. Cyramza jitwaqqaf b'mod permanenti jekk inti jkollok hafna telf ta' demm.
- **Reazzjoni marbuta mal-infużjoni:** Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni jistgħu jsehħu waqt it-trattament minhabba li Cyramza jingħata bħala infużjoni fil-vini permezz ta' dripp (ara sezzjoni 3). It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjaw għal effetti sekondarji waqt l-infużjoni tiegħek. Is-sintomi jistgħu jinkludu: zieda fit-tensjoni tal-muskoli, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ u/jew tagħfis fis-sider, tkexkix ta' bard, fwawar, diffikultà biex tieħu n-nifs, tharħir, u sensazzjoni ta' tingiż jew tirziġ fl-idejn jew is-saqajn. F'każijiet gravi, is-sintomi jistgħu jinkludu tbatija fit-teħid tan-nifs ikkawzata minn djuq tal-passaġġi tan-nifs, qalb thabbat b'mod aktar mgħaġġel u hass hażin. Cyramza jitwaqqaf b'mod permanenti jekk inti jkollok reazzjoni qawwi marbuta mal-infużjoni.
- **Kondizzjoni rari iżda serja tal-moħħ** li tissejjah 'sindromu ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli' jew '*PRES-posterior reversible encephalopathy syndrome*': Cyramza jista' jżid ir-riskju li tiżviluppa din il-kondizzjoni fil-moħħ. Is-sintomi jistgħu jinkludu konvulzjonijiet, uġiġħ ta' ras, thossok se taqla' (dardir), taqla' (rimettar), għama, jew tibdil fl-istat ta' koxjenza, bi jew mingħajr pressjoni għolja tad-demem. Cyramza se jitwaqqaf jekk ikollok din il-kondizzjoni fil-moħħ.
- **Insuffiċjenza Kardijaka:** Cyramza, meta mogħti flimkien ma' kimoterapija jew erlotinib jista' jżid ir-riskju ta' insuffiċjenza kardijaka. Is-sintomi jistgħu jinkludu debbulizza u għeja, nefħa u akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmuni, li tista' tikkawża qtugħ ta' nifs. Is-sintomi tiegħek se jiġu evalwati u tista' tiġi kkunsidrata s-suspensjoni tat-trattament tiegħek b'Cyramza.
- **Konnessjonijiet qishom tubi jew passaġġi mhux normali ġol-ġisem** ('fistla'): Cyramza jista' jżid ir-riskju ta' konnessjonijiet mhux normali qishom tubi jew passaġġi ġol-ġisem bejn l-organi interni u l-ġilda jew tessuti oħra. Cyramza jitwaqqaf b'mod permanenti jekk inti tiżviluppa fistla.
- **Test tal-awrina li mhuwiex normali** ('proteinurja'): Cyramza jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw jew imorru għall-aġħar livelli mhux normali ta' proteina fl-awrina. It-trattament bi Cyramza jista' jkollu bżonn jitwaqqaf b'mod temporanju sakemm il-livelli tal-proteina fl-awrina jonqsu u t-trattament jerga' jinbeda b'doża aktar baxxa jew jitwaqqaf b'mod permanenti jekk il-livell tal-proteina fl-awrina ma jonqosx b'mod suffiċjenti.

- **Infjammazzjoni fil-halq** ('stomatite'): Cyramza, meta jinghata flimkien mal-kimoterapija jista' jżid ir-riskju li tiżviluppa infjammazzjoni fil-halq. Is-sintomi jistgħu jinkludu sensazzjoni ta' hruq fil-halq, ulċeri, infafet jew nefha. It-tabib tiegħek jista' jordnalek trattament biex jgħin is-sintomi.
- **Deni jew infezzjoni**: Inti tista' tiżviluppa temperatura ta' 38 °C jew aktar waqt it-trattament (minhabba li inti jista' jkollok inqas ċelluli tad-demmm bojad minn dak normali li huwa komuni hafna). Is-sintomi jistgħu jinkludu għaraq jew sinjali oħra ta' infezzjoni, bħal uġiġħ ta' ras, uġiġħ fir-riglejn u d-dirgħajn jew tnaqqis fl-aptit. L-infezzjoni (sepsi) tista' tkun severa u tista' twassal għall-mewt.
- **Pazjenti anzjani b'kanċer tal-pulmun**: It-tabib tiegħek se jevalwa bir-reqqa l-aktar trattament xieraq għalik.

### **Tfal u adolexxenti**

Cyramza m'għandux jinghata lil pazjenti taħt l-età ta' 18-il sena minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni dwar kif jaħdem f'dan il-grupp ta' età.

### **Mediċini oħra u Cyramza**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi mediċini li inti ksibt mingħajr riċetta u mediċini magħmula mill-ħxejjex.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

Qabel tibda t-trattament inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew qed tredde, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Inti għandek tevita li tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Cyramza. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar kontraċezzjoni għalik.

Minhabba li Cyramza jinibixxi l-iżvilupp ta' kanali godda tad-demmm, huwa jista' jnaqqas il-possibbiltà li inti tinqabad tqila jew li żżomm it-tqala. Huwa jista' wkoll jikkawża ħsara lit-tarbija li għadha ma twilditx. Inti m'għandekx tuża din il-mediċina waqt it-tqala. Jekk inti tinqabad tqila waqt trattament b'Cyramza, it-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk il-benefiċċju tat-trattament għalik huwiex akbar minn kwalunkwe riskju possibbli għalik jew għat-tarbija tiegħek li għadha ma twilditx.

Mhux magħruf jekk il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tal-omm u jekk jistax ikollha effett fuq it-tarbija li qiegħda tittredde. Għalhekk, inti m'għandekx tredde lit-tarbija tiegħek waqt trattament b'Cyramza u għal mill-inqas 3 xhur wara li tirċievi l-aħħar doża.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Cyramza m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex ssuq u thaddem magni. Jekk inti thoss xi sintomi li jaffettwaw il-ħila tiegħek biex tikkonċentra u tirreagixxi, issuqx u thaddimx magni sakemm l-effett jgħaddi.

### **Cyramza fih sodium**

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 10 ml, jiġifieri tista' tgħid li huwa essenzjalment 'nieqes mis-sodium'.

Dan il-prodott mediċinali fih madwar 85 mg ta' sodium (l-ingredjent prinċipali fil-melħ għat-tisjir u għall-ikel) f'kull kunjett ta' 50 ml. Dan huwa ekwivalenti għal madwar 4 % tal-ammont massimu rakkomandat li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

### 3. Kif jinghata Cyramza

Dan it-trattament għall-kanċer se jinghatalek minn tabib jew infermier.

#### **Id-dożaġġ u l-frekwenza ta' kif ghandu jinghata**

L-ammont korrett ta' Cyramza mehtieg biex tiġi ttrattata l-marda tiegħek se jiġi kkalkulat mit-tabib jew mill-ispizjar tal-isptar skont il-piż tal-ġisem tiegħek.

Id-doża rakkomandata ta' Cyramza għat-trattament tal-kanċer tal-istonku, għat-trattament ta' kanċer avvanzat tal-kolon u tar-rektum u għat-trattament tal-kanċer tal-fwied hija ta' 8 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem tiegħek darba kull ġimagħtejn.

Id-doża rakkomandata ta' Cyramza għat-trattament ta' kanċer tal-pulmun hija ta' 10 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem tiegħek darba kull ġimagħtejn meta jinghata flimkien ma' erlotinib jew darba kull 3 ġimgħat meta jinghata flimkien ma' docetaxel.

In-numru ta' infużjonijiet li inti se tirċievi jiddependi fuq kif inti tkun qed tirispondi għat-trattament. It-tabib tiegħek se jiddiskuti dan miegħek.

#### **Premedikazzjoni**

Qabel ma tirċievi Cyramza, jista' jkun li inti tinghata medicina oħra biex tnaqqas ir-riskju ta' reazzjoni marbuta mal-infużjoni. Jekk inti jkollok reazzjoni marbuta mal-infużjoni waqt terapija bi Cyramza, inti tinghata premedikazzjoni għal kull infużjoni oħra fil-futur.

#### **Aġġustamenti fid-doża**

Waqt kull infużjoni, it-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjaw għal effetti sekondarji.

Jekk ikollok reazzjoni marbuta mal-infużjoni waqt it-trattament, it-tul ta' ħin li fih tinghatalek l-infużjoni jizjed għal kumpliment ta' dik l-infużjoni u għal kull infużjoni oħra fil-futur.

L-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek se jiġi ċċekkjat b'mod regolari waqt it-trattament. Skont il-livell ta' proteina mkejla, Cyramza jista' jitwaqqaf b'mod temporanju. Ladarba l-livell tal-proteina jonqos għal ċertu livell, it-trattament jista' jinbeda' mill-ġdid b'doża aktar baxxa.

#### **Mnejn u l-metodu ta' kif ghandu jinghata**

Cyramza huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (msejjaħ ukoll "konċentrat sterili"). Spizjar tal-isptar, infermier jew tabib se jkun iddilwa l-kontenut tal-kunjett b'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) qabel l-użu. Din il-medicina tinghata b'infużjoni permezz ta' dripp fuq perjodu ta' madwar 60 minuta.

#### **It-trattament bi Cyramza jitqwaqqaf b'mod temporanju jekk inti:**

- tiżviluppa pressjoni għolja, sakemm tiġi kkontrollata b'medicini kontra l-pressjoni għolja
- tiżviluppa problemi bil-fejqaq ta' feriti, sakemm il-ferita tfieq
- se jkollok operazzjoni ppjanata, erba' ġimgħat qabel l-operazzjoni

#### **It-trattament bi Cyramza jitqwaqqaf b'mod permanenti jekk inti:**

- tiżviluppa tagħqid tad-demem fl-arterji
- tiżviluppa toqba fil-membrana tal-istonku jew tal-musrana
- tibda ttitlef ħafna demm
- jkollok reazzjoni qawwiya marbuta mal-infużjoni
- tiżviluppa pressjoni għolja li ma tistax tiġi kkontrollata bil-medicina
- qed tagħmel aktar minn ċertu ammont ta' proteina mal-awrina jew tiżviluppa mard qawwi tal-kliewi (sindrome nefrotika)
- tiżviluppa konnessjonijiet mhux normali qishom tubi jew passaġġi ġol-ġisem bejn organi interni u l-ġilda jew tessuti oħra (fistla)



- tiżviluppa konfużjoni u/jew diżorjentament assoċjati ma' problemi kroniċi tal-fwied
- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (fi sfond ta' insuffiċjenza tal-fwied)

### **Meta tirċievi Cyramza flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel**

Paclitaxel u docetaxel jingħataw ukoll permezz ta' dripp ġo vina (infużjoni fil-vina) fuq perjodu ta' madwar 60 minuta. Jekk inti qed tirċievi Cyramza flimkien ma' paclitaxel jew docetaxel fl-istess jum, Cyramza se jingħata l-ewwel.

L-ammont ta' paclitaxel jew docetaxel meħtieġ jiddependi mill-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek. It-tabib jew l-ispizjar tal-isptar tiegħek se jikkalkulaw l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek billi jkejlu t-tul u l-piż u jaħdmu d-doża t-tajba għalik.

Id-doża rrakkomandata ta' paclitaxel hija 80 mg għal kull metru kwadru ( $m^2$  - *square metre*) tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek darba fil-ġimgħa għal 3 ġimgħat segwita minn ġimgħa mingħajr trattament.

Id-doża rrakkomandata ta' docetaxel hija 75 mg għal kull metru kwadru ( $m^2$ ) tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek darba kull 3 ġimgħat. Jekk inti minn oriġini Asjatika tal-Lvant, tista' tirċievi doża tal-bidu ta' docetaxel mnaqqsa għal 60 mg għal kull  $m^2$  tas-superfiċje tal-ġisem tiegħek darba kull 3 ġimgħat.

Qabel ma tingħata kwalunkwe infużjoni ta' paclitaxel, jittiehdulek testijiet tad-demem biex jiġi ċċekkjat jekk l-għadd taċ-ċelluli tad-demem tiegħek huwiex għoli biżżejjed u li l-fwied tiegħek qed jaħdem sew.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif ta' paclitaxel jew docetaxel għal aktar informazzjoni.

### **Meta tirċievi Cyramza flimkien ma' FOLFIRI**

Il-kimoterapija FOLFIRI tingħata permezz ta' infużjoni fil-vina, wara li tkun spiċċat l-infużjoni ta' Cyramza. Jekk jogħġbok aqra l-fuljetti ta' tagħrif tal-mediċini l-oħra li jagħmlu parti mit-trattament tiegħek, biex tara jekk humiex xierqa għalik. Jekk għandek xi dubju, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk hemmx xi raġunijiet għalfejn inti ma tistax tuża dawn il-mediċini.

### **Meta tirċievi Cyramza flimkien ma' erlotinib**

Jekk jogħġbok aqra l-fuljetti ta' tagħrif ta' erlotinib għal informazzjoni dwar erlotinib u jekk huwiex xieraq għalik. Jekk għandek xi dubju, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk hemmx xi raġunijiet għalfejn inti ma tistax tuża erlotinib.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek **immedjatament** jekk inti jkollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin li ġew osservati waqt trattament b'Cyramza (ara wkoll **X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Cyramza**):

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- **toqba fil-membrana tal-istonku jew tal-musrana:** din hija toqba li tiżviluppa fl-istonku jew fil-musrana. Is-sintomi jinkludu wġiġ qawwi fl-addome, remettar, deni jew tkexkix ta' bard.
- **tiflef hafna demm mill-istonku jew mill-musrana:** is-sintomi jistgħu jinkludu għeja kbira hafna, dgħufija, sturdament jew bidla fil-kulur tal-ippurjar tiegħek.
- **tagħqid ta' demm fl-arterji:** tagħqid tad-demem fl-arterji jista' jwassal għal attakk tal-qalb jew puplesija. Sintomi ta' attakk tal-qalb jistgħu jinkludu uġiġ fis-sider jew toqol fis-sider. Sintomi ta' puplesija jistgħu jinkludu tirziħ jew dgħufija f'daqqa fid-driegħ, fir-riġel u fil-wiċċ, thossok

konfuż/a, ikollok diffikultà biex titkellem jew tifhem lil haddiehor, diffikultà f'daqqa fil-mixi jew telf ta' bilaċ jew koordinazzjoni jew sturdament f'daqqa.

**Effetti sekondarji rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000):

- **kondizzjoni tal-mohh** li tissejjah sindrom ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli: is-sintomi jistgħu jinkludu konvulzjonijiet, uġiġħ ta' ras, thossok se taqla' (dardir), taqla' (rimettar), ġhama, jew tibdil fl-istat ta' koxjenza, bi jew mingħajr pressjoni għolja tad-demmm.

**Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jkollok xi wiehed minn dawn l-effett sekondarji ohra li ġejjin:**

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- thossok għajjen jew dgħajjef
- għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demmm (jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni)
- infezzjonijiet
- dijarea
- twaqiqiġħ ta xagħar
- fġir
- infjammazzjoni fl-inforra tal-halq
- pressjoni għolja
- tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm li minħabba f'hekk il-ġilda tkun pallida
- nefħa fl-idejn, fis-saqajn, u fir-riglejn minħabba żamma tal-fluwidi
- għadd baxx ta' plejtliets (ċelluli tad-demmm li jgħinu d-demmm jagħqad)
- uġiġħ fl-addome
- proteina fl-awrina (riżultati mhux normali ta' test tal-awrina)
- uġiġħ ta' ras
- infjammazzjoni tar-riti mukużi, bħal tal-passaġġ diġestiv u l-passaġġ tan-nifs

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni):

- deni flimkien ma' għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demmm
- livelli baxxi fid-demmm ta' proteina li tissejjah albumina
- reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni
- raxx
- ħmura, nefħa, titrix/tingiż, jew uġiġħ u/jew taqxir tal-ġilda fl-idejn u/jew is-saqajn (imsejjah sindrom tal-idejn u s-saqajn)
- ħanqa
- demmm fil-pulmuni
- livelli baxxi ta' sodium fid-demmm (iponatrija) li tista' tikkawża għeja u konfużjoni jew ġbid involontarju tal-muskoli
- demmm fil-ħanek
- konfużjoni u'jew diżorjentament f'pazjenti bi problemi kroniċi tal-fwied
- sadda fil-musrana; is-sintomi jistgħu jinkludu stitikezza u uġiġħ fl-addome
- glandola tat-tirojde li taħdem anqas min-normal li tista' tikkawża għeja jew żieda fil-piż (ipotirojdiżmu)
- tkabbir mhux normali fl-istrutturi tubulari li jgħorru d-demmm (arterji, vini jew kapillari)
- infezzjoni serja (sepsi)
- livelli baxxi ta' potassium fid-demmm (ipokaliemja) li jistgħu jikkawżaw dgħufija fil-muskoli, ġbid involontarju tal-muskoli jew ritmu tal-qalb mhux normali

**Effetti sekondarji mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100 persuna):

- kundizzjoni tal-qalb meta l-muskolu tal-qalb ma jippompjax sewwa d-demmm kif suppost, li tikkawża qtugħ ta' nifs u nefħa fir-riglejn u s-saqajn

**Effetti sekondarji rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- tgħaqqid mhux normali tad-demmm fl-istrutturi tubulari ż-żgħar li jgħorru d-demmm

**Mhux maghrufa** (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):

- tkabbir u dgjhufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).

Cyramza jista' jikkawża tibdil fir-riżultati ta' testijiet tal-laboratorju. Mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq, dawn huma: għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem; għadd baxx ta' plejtlits fid-demem; livelli baxxi ta' albumina, potassium jew sodium fid-demem; il-preżenza ta' proteina fl-awrina.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Cyramza**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tiffriżax u thawwadx is-soluzzjoni għall-infużjoni. Tagħtix is-soluzzjoni jekk inti tinnota xi fraq jew bidla fil-kulur.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Cyramza**

- Is-sustanza attiva hi ramucirumab. Millilitru ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg ta' ramucirumab.
- Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg ta' ramucirumab.
- Kull kunjett ta' 50 ml fih 500 mg ta' ramucirumab.
- Is-sustanzi l-oħra huma histidine, histidine monohydrochloride, sodium chloride, glycine (E640), polysorbate 80 (E433) u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Cyramza fih sodium").

### **Kif jidher Cyramza u l-kontenut tal-pakkett**

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (jew konċentrat sterili) huwa ċar sa kemxejn ikaŋgi u bla kulur sa kemxejn isfar f'kunjett tal-ħġieg b'tapp tal-lastku.

Cyramza huwa disponibbli f'pakketti ta':

- kunjett wiehed ta' 10 ml
- 2 kunjetti ta' 10 ml
- kunjett wiehed ta' 50 ml

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
L-Olanda

**Manifattur**

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

Lilly France Fegersheim  
2 rue du Colonel Lilly  
67640 Fegersheim  
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**  
Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

## **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

---

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Thawwadx il-kunjett.

Ipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni bl-użu tat-teknika asettika biex taċċerta ruhek li s-soluzzjoni ppreparata hija sterili.

Kull kunjett qieghed biex jintuża darba biss. Qabel id-dilwizzjoni ifli l-kontenut tal-kunjett għal frak u bidla fil-kulur (il-koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jkun ċar sa kemxejn ikangi u bla kulur sa kemxejn isfar mingħajr ma jidher fih frak). Jekk tara xi frak jew bidla fil-kulur, armi l-kunjett.

Ikkalkula d-doża u l-volum ta' ramucirumab meħtieġa biex tipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni. Il-kunjetti fihom 100 mg jew 500 mg bħala soluzzjoni ta' 10 mg/ml ta' ramucirumab. Bħala dilwent uża biss soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).

#### F'każ li jkun qed jintuża kontenitur mimli għal-lest b'infużjoni għal ġol-vini

Abbażi tal-volum ikkalkulat ta' ramucirumab, neħhi l-volum li jaqbel miegħu ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) mill-kontenitur ta' 250 ml mimli għal-lest b'użu għal ġol-vini. Ittrasferixxi b'mod asettiku l-volum ikkalkulat ta' ramucirumab għal ġol-kontenitur b'użu għal ġol-vini. Il-volum totali finali fil-kontenitur għandu jkun ta' 250 ml. Il-kontenitur għandu jinqaleb bil-mod ta' taħt fuq biex jiġi aċċertat li thallat sewwa. TIFFRIZAX U THAWWADX is-soluzzjoni għall-infużjoni. TIDDILWIX b'soluzzjonijiet oħra u tagħtix ma' infużjonijiet oħra ta' elettroliti jew prodotti mediċinali fl-istess hin.

#### F'każ li jkun qed jintuża kontenitur ta' infużjoni għal ġol-vini vojta

Ittrasferixxi b'mod asettiku l-volum ikkalkulat ta' ramucirumab go kontenitur ta' infużjoni għal ġol-vini vojta. Żid kwantità biżżejjed ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) fil-kontenitur biex iġġib il-volum totali għal 250 ml. Il-kontenitur għandu jinqaleb bil-mod ta' taħt fuq biex jiġi aċċertat li thallat sewwa. TIFFRIZAX U THAWWADX is-soluzzjoni għall-infużjoni. TIDDILWIX b'soluzzjonijiet oħra u tagħtix ma' infużjonijiet oħra ta' elettroliti jew prodotti mediċinali fl-istess hin.

Wara d-dilwizzjoni u l-preparazzjoni, il-medicina għandha tintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-preparat qabel ma jintuża huma r-

responsabbiltà ta' min ikun qed jużah u s-soltu ma jkunux aktar minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu miflija għal frak qabel jingħataw. Jekk jidher xi frak, armi s-soluzzjoni għall-infużjoni.

Armi kwalunkwe porzjon ta' ramucirumab li ma jkunx intuża u li jkun għad fadal fil-kunnett, minħabba li l-prodott ma fihx preservattivi kontra l-mikrobi.

Agħti permezz ta' pompa tal-infużjoni. Għall-infużjoni għandu jintuża pajp separat tal-infużjoni b' filtru ta' 0.22 mikron li jħalli l-proteini jgħaddu u l-pajp għandu jitlaħlaħ b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) fi tmiem l-infużjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.