

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сугамза 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg рамуцирумаб (ramucirumab).

Всеки флакон от 10 ml съдържа 100 mg рамуцирумаб (ramucirumab).

Всеки флакон от 50 ml съдържа 500 mg рамуцирумаб (ramucirumab).

Рамуцирумаб е човешко IgG1 моноклонално антитяло, получено в миши (NS0) клетки чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон от 10 ml съдържа приблизително 17 mg натрий и 1 mg полисорбат 80.

Всеки флакон от 50 ml съдържа приблизително 85 mg натрий и 5 mg полисорбат 80 .

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Концентратът е бистър до леко опалесцентен и безцветен до бледожълт разтвор, pH 6,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на стомаха

Сугамза в комбинация с паклитаксел е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал рак на стомаха или аденокарцином на гастроэзофагеалния преход с прогресия на заболяването след предшестваща химиотерапия с платина и флуоропиримидин (вж. точка 5.1).

Монотерапия с Сугамза е показана за лечение на възрастни пациенти с авансирал рак на стомаха или аденокарцином на гастроэзофагеалния преход с прогресия на заболяването след предшестваща химиотерапия с платина или флуоропиримидин, за които лечението в комбинация с паклитаксел не е подходящо (вж. точка 5.1).

Колоректален карцином

Сугамза в комбинация със схемата FOLFIRI (иринотекан, фолиева киселина и 5-флуороурацил) е показан за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином (mCRC - metastatic colorectal cancer) с прогресия на заболяването по време на лечение или след предшестващо лечение с бевацизумаб, оксалиплатин и флуоропиримидин.

Недребноклетъчен рак на белия дроб

Сугамза в комбинация с ерлотиниб е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб с активиращи мутации на рецептора на епидермалния растежен фактор (epidermal growth factor receptor, EGFR) (вж. точка 5.1).

Сугамза в комбинация с доцетаксел е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб с прогресия на заболяването след химиотерапия с платина.

Хепатоцелуларен карцином

Монотерапия с Сугамза е показана за лечение на възрастни пациенти с авансирал или нерезектабилен хепатоцелуларен карцином, със серумни нива на алфа фетопротейн (АФП) ≥ 400 ng/ml и предшестващо лечение със сорафениб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с рамуцирумаб трябва да се започне и ръководи от лекари с опит в онкологията.

Дозировка

Рак на стомаха и аденокарцином на гастроезофагеалния преход

Сугамза в комбинация с паклитаксел

Препоръчителната доза на рамуцирумаб е 8 mg/kg на ден 1 и 15 от 28-дневен цикъл, последвано от инфузия на паклитаксел. Препоръчителната доза на паклитаксел е 80 mg/m², приложена чрез интравенозна инфузия за около 60 минути на ден 1, 8 и 15 от 28-дневен цикъл. Преди всяка инфузия на паклитаксел, пациентите трябва да имат изследване на пълна кръвна картина (ПКК) и биохимия, за да се оцени функцията на черния дроб. Критериите, които трябва да бъдат изпълнени преди всяка инфузия на паклитаксел, са представени в Таблица 1.

Таблица 1: Критерии, които трябва да бъдат изпълнени преди всяко прилагане на паклитаксел

	Критерии
Неутрофили	Ден 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Ден 8 и 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Тромбоцити	Ден 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Ден 8 и 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Билирубин	$\leq 1,5$ x горната граница на нормата (ULN)
Аспартат аминотрансфераза (АСТ) /Аланин аминотрансфераза (АЛТ)	Без чернодробни метастази: АЛТ/АСТ ≤ 3 x ULN Чернодробни метастази: АЛТ/АСТ ≤ 5 x ULN

Монотерапия със Сугамза

Препоръчителната доза на рамуцирумаб като монотерапия е 8 mg/kg на всеки 2 седмици.

Колоректален карцином

Препоръчителната доза на рамуцирумаб е 8 mg/kg на всеки 2 седмици, прилаган като интравенозна инфузия преди прилагането на схемата FOLFIRI. Преди химиотерапията трябва да е изследвана

пълна кръвна картина на пациентите. Критериите, които трябва да бъдат изпълнени преди прилагането на схемата FOLFIRI, са представени в Таблица 2.

Таблица 2: Критерии, които трябва да бъдат изпълнени преди прилагането на схемата FOLFIRI

	Критерии
Неутрофили	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Тромбоцити	$\geq 100 \times 10^9/l$
Стомашно-чревна токсичност, свързана с химиотерапията	$\leq$ степен 1 (съгласно общите критерии за терминология за нежелани събития на Националния онкологичен институт - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE])

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД)

Сутраза в комбинация с ерлотиниб за лечение НДКРБД с активиращи мутации на EGFR

Препоръчителната доза на рамуцирумаб в комбинация с ерлотиниб е 10 mg/kg на всеки две седмици.

Преди започване на лечение с рамуцирумаб и ерлотиниб трябва да се определи EGFR мутационния статус с помощта на валидиран метод на изследване. Вижте кратката характеристика на ерлотиниб относно дозировката и начина на приложение на ерлотиниб.

Сутраза в комбинация с доцетаксел за лечение на НДКРБД след химиотерапия с платина

Препоръчителната доза на рамуцирумаб е 10 mg/kg на ден 1 от 21-дневен цикъл, преди инфузията с доцетаксел. Препоръчителната доза на доцетаксел е 75 mg/m², приложена чрез интравенозна инфузия за около 60 минути на ден 1 от 21-дневен цикъл. За пациенти от Източна Азия трябва да се има предвид намалена начална доза на доцетаксел 60 mg/m² на ден 1 от 21-дневен цикъл. Вижте Кратката характеристика на доцетаксел за конкретни препоръки за дозиране.

Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

Препоръчителната доза рамуцирумаб като монотерапия е 8 mg/kg на всеки 2 седмици.

Изследване на алфа фетопротейн (АФП) при ХЦК

Пациентите с ХЦК трябва да се избират въз основа на серумна концентрация на АФП ≥ 400 ng/ml, определена с валидиран тест за АФП, преди лечението с рамуцирумаб (вж. точка 5.1).

Продължителност на лечението

Препоръчва се лечението да продължи до прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност.

Премедикация

Преди инфузията на рамуцирумаб се препоръчва премедикация с хистаминов H1 антагонист (например, дифенхидрамин). Ако пациентът получава 1 или 2 степен реакция свързана с инфузията, премедикация трябва да се прилага при всички последващи инфузии. Ако пациентът получи втора реакция, свързана с инфузията (РСИ) от 1 или 2 степен, да се приложи дексаметазон (или еквивалент); а след това за последващите инфузии премедикация със следните или с еквивалентни

лекарствени продукти: интравенозен хистаминов H1 антагонист (например, дифенхидрамин хидрохлорид), парацетамол и дексаметазон.

Вижте кратката характеристика на паклитаксел, на компонентите на схемата FOLFIRI и на доцетаксел, както е приложимо, относно изисквания за премедикация и допълнителна информация.

Корекции на дозата за рамуцирумаб

Реакции, свързани с инфузията

Скоростта на инфузията на рамуцирумаб трябва да бъде намалена с 50 % през цялото време на инфузията и за всички последващи инфузии, ако пациентът получи РСИ от 1 или 2 степен. В случай на поява на РСИ от степен 3 или 4, лечението с рамуцирумаб трябва незабавно и окончателно да се прекрати (вж. точка 4.4).

Хипертония

Кръвното налягане на пациентите трябва да се проследява преди всяко прилагане на рамуцирумаб и да се лекува както е клинично показано. Лечението с рамуцирумаб трябва временно да се прекъсне в случай на тежка хипертония, докато се постигне контрол с медикаментозно лечение. Лечението с рамуцирумаб трябва окончателно да се прекрати, ако има клинично значима хипертония, която не може да се овладее с антихипертензивно лечение (вж. точка 4.4).

Протеинурия

По време на лечение с рамуцирумаб пациентите трябва да бъдат наблюдавани за развитие или влошаване на протеинурия. Ако белтъкът в урината е $\geq 2+$ върху тест-лента, трябва да се събере 24-часова урина. Лечението с рамуцирумаб трябва временно да се прекъсне, ако количеството на белтък в урината е ≥ 2 g/24 часа. Лечението трябва да се възобнови с намалена доза (вж. Таблица 3), щом като количеството на белтък в урината се върне до < 2 g/24 часа. Препоръчва се второ намаление на дозата (вж. Таблица 3), ако количеството на белтък в урината стане отново ≥ 2 g/24 часа.

Лечението с рамуцирумаб трябва окончателно да се прекрати, ако количеството на белтък в урината е > 3 g/24 часа или в случай на нефрозен синдром.

Таблица 3: Намаляване на дозата на рамуцирумаб при протеинурия

Първоначална доза на рамуцирумаб:	Първо намаляване на дозата до:	Второ намаляване на дозата до:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Планова операция или нарушено заздравяване на рани

Лечението с рамуцирумаб трябва временно да се прекъсне най-малко за 4 седмици преди планова операция. Ако има усложнения със заздравяването на рани, лечението с рамуцирумаб трябва временно да се прекъсне до пълното заздравяване на раните (вж. точка 4.4).

Окончателно прекратяване

Лечението с рамуцирумаб трябва окончателно да се прекъсне в случай на:

Тежки артериални тромбоемболични събития (вж. точка 4.4).

Стомашно-чревни перфорации (вж. точка 4.4).

Тежко кървене: кървене степен 3 или 4 според NCI CTCAE (вж. точка 4.4).

Спонтанно развитие на фистула (вж. точка 4.4).

Чернодробна енцефалопатия или хепаторенален синдром (вж. точка 4.4).

Корекции на дозата на паклитаксел

Дозата на паклитаксел може да се намалява въз основа на степента на токсичност, развита от пациента. За хематологична токсичност степен 4 или за свързана с паклитаксел нехематологична токсичност степен 3 според NCI CTCAE се препоръчва да се намали дозата на паклитаксел с 10 mg/m^2 за всички последващи цикли. Второ намаление от 10 mg/m^2 се препоръчва, ако тези токсични реакции персистират или се повторят.

Корекции на дозата по схемата FOLFIRI

Корекции на дозата на отделните компоненти на схемата FOLFIRI може да бъдат направени при конкретни прояви на токсичност. Промените на дозите на всеки компонент на схемата FOLFIRI трябва да бъдат правени независимо и са представени в Таблица 4. Таблица 5 представя подробности за отлагане на приложението на дозата или за намаляване на дозата на компонентите на схемата FOLFIRI за следващия цикъл въз основа на максималната степен на конкретните нежелани лекарствени реакции.

Таблица 4: Намаляване на дозата по схемата FOLFIRI

Компоненти на схемата FOLFIRI ^a	Ниво на дозата			
	Първоначална доза	-1	-2	-3
Иринотекан	180 mg/m^2	150 mg/m^2	120 mg/m^2	100 mg/m^2
5-FU болус	400 mg/m^2	200 mg/m^2	0 mg/m^2	0 mg/m^2
5-FU инфузия	$2\,400 \text{ mg/m}^2$ за период от 46-48 часа	$2\,000 \text{ mg/m}^2$ за период от 46-48 часа	$1\,600 \text{ mg/m}^2$ за период от 46-48 часа	$1\,200 \text{ mg/m}^2$ за период от 46-48 часа

^a 5-FU = 5-флуороурацил.

Таблица 5: Промени на дозите на компонентите на схемата FOLFIRI поради конкретни нежелани лекарствени реакции (НЛР)

НЛР	Степен по NCI CTCAE	Промяна на дозата на ден 1 от цикъла, следващ НЛР	
Диария	2	Ако диарията е овладяна до степен ≤ 1 , намалете с 1 ниво дозата за 5-FU. За рецидивираща диария от степен 2, намалете с 1 ниво дозата за 5-FU и за иринотекан.	
	3	Ако диарията е овладяна до степен ≤ 1 , намалете с 1 ниво дозата за 5-FU и за иринотекан.	
	4	Ако диарията е овладяна до степен ≤ 1 , намалете с 2 нива дозата за 5-FU и за иринотекан. Ако диарията от степен 4 не се овладее до степен ≤ 1 , спрете 5-FU и иринотекан за максимум 28* дни, докато се овладее до степен ≤ 1 .	
Неутропения или тромбоцитопения		<u>Хематологичните критерии в Таблица 2 са изпълнени</u>	<u>Хематологичните критерии в Таблица 2 не са изпълнени</u>
	2	Без промяна на дозата.	Намалете с 1 ниво дозата за 5-FU и за иринотекан.

	3	Намалете с 1 ниво дозата за 5-FU и за иринотекан.	Отложете прилагането на 5-FU и на иринотекан за максимум 28* дни, докато се овладее до степен ≤ 1 , след което намалете дозата с 1 ниво за 5-FU и за иринотекан.
	4	Намалете с 2 нива дозата за 5-FU и за иринотекан.	Отложете прилагането на 5-FU и на иринотекан за максимум 28* дни, докато се овладее до степен ≤ 1 , след което намалете дозата с 2 нива за 5-FU и за иринотекан.
Стоматит/Мукозит	2	Ако стоматитът/мукозитът се овладее до степен ≤ 1 , намалете с 1 ниво дозата за 5-FU. За повтарящ се стоматит от степен 2, намалете с 2 нива дозата за 5-FU.	
	3	Ако стоматитът/мукозитът се овладее до степен ≤ 1 , намалете с 1 ниво дозата за 5-FU. Ако стоматитът/мукозитът от степен 3 не се овладее до степен ≤ 1 , отложете 5-FU за максимум 28* дни, докато се овладее до степен ≤ 1 , след което намалете дозата с 2 нива за 5-FU.	
	4	Спрете 5-FU за максимум 28* дни, докато се овладее до степен ≤ 1 , след което намалете дозата с 2 нива за 5-FU.	
Фебрилна неутропения		<u>Хематологичните критерии в Таблица 2 са изпълнени и температурата е овладяна</u>	<u>Хематологичните критерии в Таблица 2 не са изпълнени и температурата е овладяна</u>
		Намелете с 2 нива дозата за 5-FU и за иринотекан.	Отложете 5-FU и иринотекан за максимум 28* дни, докато се овладее до степен ≤ 1 , след което намалете дозата с 2 нива за 5-FU и за иринотекан. Имайте предвид използването на колония-стимулиращ фактор преди следващия цикъл.

*28-дневният период започва на ден 1 от цикъла, следващ НЛР.

Корекции на дозата на доцетаксел

Дозата на доцетаксел може да се намалява въз основа на степента на токсичност, развита от пациента. Пациентите, които развиват или фебрилна неутропения, или са с брой на неутрофилите < 500 клетки/ mm^3 за повече от 1 седмица, или са с тежки или кумулативни кожни реакции, или други нехематологични токсични реакции степен 3 или 4 по време на лечението с доцетаксел, трябва да спрат лечението до овладяване на токсичната реакция. Препоръчва се да се намали дозата на доцетаксел с 10 mg/m^2 за всички последващи цикли. Препоръчва се второ намаление от 15 mg/m^2 , ако тези токсични реакции персистират или се повторят. В този случай, пациенти от Източна Азия с начална доза от 60 mg/m^2 трябва да прекъснат лечението с доцетаксел (вж. Дозировка).

Специални популации

Старческа възраст

В основните изпитвания има ограничени данни, че пациентите на възраст 65 години или по-възрастни са с повишен риск от нежелани събития в сравнение с пациентите под 65-годишна възраст. Не се препоръчват корекции на дозата (вж. точки 4.4 и 5.1).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални изпитвания с Сугамза при пациенти с бъбречно увреждане. Клиничните данни предполагат, че не са необходими корекции на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. (вж. точки 4.4 и 5.2). Не се препоръчват корекции на дозата.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални изпитвания с Сугамза при пациенти с чернодробно увреждане. Клиничните данни предполагат, че не са необходими корекции на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Няма данни относно прилагането на рамуцирумаб при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Не се препоръчват корекции на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Сугамза при деца и юноши (< 18 години) не са установени. Наличните до момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2. Поради ограничените данни не може да се направи препоръка относно дозировката. Няма съответна употреба на рамуцирумаб в педиатричната популация за показанията авансирал рак на стомаха или аденокарцином на гастроезофагеалния преход, аденокарцином на колона и ректума, рак на белия дроб и хепатоцелуларен карцином.

Начин на приложение

Сугамза е за интравенозно приложение. След разреждане Сугамза се прилага като интравенозна инфузия в продължение на около 60 минути. Не трябва да се прилага като интравенозен болус или като интравенозна инжекция. За да се постигне необходимата продължителност на инфузията от около 60 минути, максималната скорост на инфузията не трябва да превишава 25 mg/минута, вместо това продължителността на инфузията трябва да се увеличи. Пациентът трябва да бъде наблюдаван по време на инфузията за признаци на реакции, свързани с инфузията, (вж. точка 4.4) и трябва да е осигурено подходящо оборудване за реанимация.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

За пациенти с НДРБД, при които има туморна кавитация или засягане на големите съдове от тумора, рамуцирумаб е противопоказан (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Артериални тромбоемболични събития

В клинични изпитвания са съобщени сериозни, понякога със смъртен изход, артериални тромбоемболични събития (АТЕ), включително инфаркт на миокарда, сърдечен арест, мозъчно-съдов

инцидент и мозъчна исхемия. Лечението с рамуцирумаб трябва да бъде окончателно прекратено при пациенти с тежки АТЕ (вж. точка 4.2).

Стомашно-чревни перфорации

Лечението с рамуцирумаб представлява антиангиогенна терапия и може да повиши риска от стомашно-чревни перфорации. Съобщени са случаи на стомашно-чревна перфорация при пациенти, лекувани с рамуцирумаб. Лечението с рамуцирумаб трябва да се прекрати окончателно при пациенти, които получат стомашно-чревни перфорации (вж. точка 4.2).

Тежко кървене

Лечението с рамуцирумаб представлява антиангиогенна терапия и може да повиши риска от тежко кървене. Лечението с рамуцирумаб трябва окончателно да се прекрати при пациенти, които получат кървене степен 3 или 4 (вж. точка 4.2). Кръвната картина и коагулационните параметри трябва да се контролират при пациенти със състояния, предразполагащи към кървене, и при пациенти, лекувани с антикоагуланти или други съпътстващи лекарствени продукти, които увеличават риска от кървене. При пациентите с ХЦК, с данни за портална хипертония или предшестваща анамнеза за кървене от варици на хранопровода, трябва да се извърши скрининг и лечение за варици на хранопровода в съответствие със стандарта на лечение преди започване на лечението с рамуцирумаб.

Тежко стомашно-чревно кървене, включително със смъртен изход, е съобщено при пациенти с рак на стомаха, лекувани с рамуцирумаб в комбинация с паклитаксел, и при пациенти с mCRC, лекувани с рамуцирумаб в комбинация със схемата FOLFIRI.

Белодробен кръвоизлив при НДРБД

Пациенти, които имат хистология на сквамозен рак, са с най-висок риск от развитие на сериозен белодробен кръвоизлив, но в изпитването REVEL при пациенти с хистология на сквамозен рак, лекувани с рамуцирумаб, не е наблюдаван белодробен кръвоизлив повече от степен 5. Пациенти с НДРБД със скорошен белодробен кръвоизлив ($> 2,5$ ml или ярко червена кръв) както и пациентите с данни за туморна кавитация на изходно ниво, независимо от хистологията, или пациентите с някакви данни за туморна инвазия или обхващане на големите кръвоносни съдове, са изключени от клиничните изпитвания (вж. точка 4.3). Пациентите, които получават някакъв вид на терапевтична антикоагулация, са изключени от клиничното изпитване REVEL за НДРБД, и пациентите, които получават продължително лечение с нестероидни противовъзпалителни средства или с антиагреганти, са изключени от клиничните изпитвания REVEL и RELAY за НДРБД. Разрешена е употребата на аспирин в дози до 325 mg/дневно (вж. точка 5.1).

Реакции, свързани с инфузията

В клинични изпитвания с рамуцирумаб са съобщени реакции, свързани с инфузията. По-голямата част от събитията настъпват по време на или след първата или втората инфузия на рамуцирумаб. Пациентите трябва да бъдат проследявани по време на инфузията за признаци на свръхчувствителност. Симптомите са тръпки/тремор, болка в гърба/спазми, болка и/или стягане в гърдите, втрисане, зачервяване на лицето, диспнея, хрипове, хипоксия и парестезия. При тежки случаи симптомите включват бронхоспазъм, надкамерна тахикардия и хипотония. Лечението с рамуцирумаб трябва незабавно и окончателно да се прекрати при пациенти, които получат РСИ степен 3 или 4 (вж. точка 4.2).

Хипертония

Повишена честота на тежка хипертония е съобщена при пациенти, които получават рамуцирумаб, в сравнение с плацебо. В повечето случаи хипертонията се лекува със стандартно антихипертензивно лечение. Пациенти с неконтролирана хипертония са изключени от изпитванията: лечението с рамуцирумаб не трябва да се започва при такива пациенти докато и освен ако тяхната предварително съществуваща хипертония не е контролирана. При пациентите, които са лекувани с рамуцирумаб,

трябва да се проследява кръвното налягане. Лечението с рамуцирумаб трябва да бъде временно прекратено при тежка хипертония до постигане на медикаментозен контрол. Лечението с рамуцирумаб трябва да бъде окончателно прекратено, ако има клинично значима хипертония, която не може да се контролира с антихипертензивно лечение (вж. точка 4.2).

Синдром на обратима задна енцефалопатия

Случаи на синдром на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ), включително летални случаи, са съобщени рядко при пациенти, получаващи рамуцирумаб. Симптоми на СОЗЕ могат да са гърчове, главоболие, гадене/повръщане, слепота или промени в съзнанието със или без свързана хипертония. Диагнозата СОЗЕ може да се потвърди чрез образно изследване на главния мозък (например, магнитно-резонансно изследване). Прекратете окончателно приема на рамуцирумаб при пациенти, получили СОЗЕ. Безопасността на повторната терапия с рамуцирумаб при пациенти развили СОЗЕ и възстановили се след това е неизвестна.

Аневризми и артериални дисекции

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекции. Преди започването на лечение с Сугамза трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Нарушено заздравяване на рани

Влиянието на рамуцирумаб не е оценявано при пациенти със сериозни или незаздравяващи рани. В проучване, проведено при животни, рамуцирумаб не нарушава заздравяването на раните. Въпреки това, тъй като рамуцирумаб представлява антиангиогенна терапия и може да повлияе неблагоприятно заздравяването на раните, лечението с рамуцирумаб трябва да се преустанови най-малко за 4 седмици преди планова операция. Решението да се поднови лечението с рамуцирумаб след хирургична интервенция трябва да се базира на клиничната преценка за адекватно заздравяване на раната.

Ако пациент развие усложнения със зарастването на раните по време на лечението, лечението с рамуцирумаб трябва да се прекъсне до пълното заздравяване на раните (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Рамуцирумаб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка чернодробна цироза (клас В или С по Child-Pugh), цироза с чернодробна енцефалопатия, клинично значим асцит в резултат на цироза или хепаторенален синдром. При тези пациенти има много ограничени данни за ефикасност и безопасност. Рамуцирумаб трябва да се използва при тези пациенти, само ако е оценено, че потенциалните ползи от лечението надвишават потенциалния риск от прогресивна чернодробна недостатъчност.

При пациенти с ХЦК е съобщена чернодробна енцефалопатия с по-висока честота при пациентите, лекувани с рамуцирумаб, в сравнение с пациентите, получавали плацебо (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми на чернодробна енцефалопатия. Приложението на рамуцирумаб трябва окончателно да се преустанови в случай на чернодробна енцефалопатия или хепаторенален синдром (вж. точка 4.2).

Сърдечна недостатъчност

В сборни данни от клинични изпитвания на рамуцирумаб се съобщава за сърдечна недостатъчност с числено по-висока честота при пациенти, получаващи рамуцирумаб в комбинация с различни схеми на химиотерапия или ерлотиниб, в сравнение с химиотерапия или ерлотиниб самостоятелно. В клинични изпитвания при монотерапия не се наблюдава такава повишена честота при пациенти, получаващи рамуцирумаб, в сравнение с плацебо. При постмаркетинговия условия се наблюдава

сърдечна недостатъчност при рамуцирумаб, предимно в комбинация с паклитаксел. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност по време на лечението и трябва да се обмисли спиране на лечението, ако се появят клинични признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Фистула

При лечение с Сугамза пациентите може да са изложени на повишен риск от развитие на фистула. Лечението с рамуцирумаб трябва да бъде спряно при пациенти, които развият фистула (вж. точка 4.2).

Протеинурия

Повишена честота на протеинурия е съобщена при пациенти, получаващи рамуцирумаб, в сравнение с плацебо. По време на лечение с рамуцирумаб пациентите трябва да се наблюдават за развитие или влошаване на протеинурия. Ако белтъкът в урината е $\geq 2+$ на тест-лента, трябва да се извърши събиране на 24-часова урина. Лечението с рамуцирумаб трябва да бъде временно прекратено, ако количеството на белтък в урината е ≥ 2 g/24 часа. Щом като количеството на белтък в урината спадне до < 2 g/24 часа, лечението трябва да бъде подновено с намалена доза. Препоръчва се второ намаляване на дозата, ако отново се установи количеството на белтък в урината ≥ 2 g/24 часа. Лечението с рамуцирумаб трябва да бъде окончателно прекратено, ако количеството на белтък в урината е > 3 g/24 часа или в случай на нефрозен синдром (вж. точка 4.2).

Стоматит

Повишена честота на стоматит е съобщена при пациенти, получаващи рамуцирумаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо плюс химиотерапия. Ако се наблюдава стоматит, трябва да се започне незабавно симптоматично лечение.

Бъбречно увреждане

Има ограничени данни за безопасност при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/минута), лекувани с рамуцирумаб (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст с НДРБД

При пациенти, които получават рамуцирумаб плюс доцетаксел за лечение на авансирал НДРБД с прогресия на заболяването след химиотерапия, съдържаща платина, е наблюдавана тенденция за по-малка ефикасност с увеличаване на възрастта (вж. точка 5.1). По тази причина преди започването на лечението при пациентите в старческа възраст трябва да бъдат задълбочено оценени съпътстващите заболявания, свързани с напредналата възраст, физикалния статус и вероятната поносимост към химиотерапията (вж. точки 4.2 и 5.1).

За рамуцирумаб, използван в комбинация с ерлотиниб за лечение от първа линия на НДКРБД с активиращи мутации на EGFR, пациентите на възраст 70 години и повече в сравнение с пациентите на възраст под 70 години имат по-висока честота на нежелани събития степен ≥ 3 и на сериозни нежелани събития от всички степени.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на всеки флакон от 10 ml, т.е. практически „не съдържа натрий“.

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 85 mg натрий на всеки флакон от 50 ml. Това е еквивалентно на приблизително 4% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 1 mg полисорбат 80 във всеки 10 ml и 5 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 50 ml.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са наблюдавани лекарствени взаимодействия между рамуцирумаб и паклитаксел. Фармакокинетиката на паклитаксел не се повлиява при едновременно приложение с рамуцирумаб, а фармакокинетиката на рамуцирумаб не се повлиява при едновременно приложение с паклитаксел. Фармакокинетиката на иринотекан и неговия активен метаболит, SN-38, не се повлиява при едновременно приложение с рамуцирумаб. Фармакокинетиката на доцетаксел или ерлотиниб не се повлиява при едновременно приложение с рамуцирумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване докато са на лечение с Сугамза и трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за бременността и фетуса. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с рамуцирумаб и до 3 месеца след последната доза.

Бременност

Няма данни за употребата на рамуцирумаб при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Тъй като ангиогенезата е критична за поддържането на бременността и развитието на фетуса, инхибирането на ангиогенезата след приложение на рамуцирумаб може да доведе до нежелани събития, засягащи бременността, включително и върху фетуса. Сугамза трябва да се използва само, ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск по време на бременност. Ако пациентката забременее, докато провежда лечение с рамуцирумаб, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за поддържането на бременността и за риска за фетуса. Сугамза не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали рамуцирумаб се екскретира в кърмата. Екскрецията в кърмата и пероралната абсорбция се очаква да е ниска. Тъй като не може да бъде изключен риск за новородените/кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Сугамза и за най-малко 3 месеца след последната доза.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на рамуцирумаб върху фертилитета при хора. По данни от изпитвания при животни, има вероятност фертилитетът при жени да се компрометира по време на лечение с рамуцирумаб (вж. точак 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сугамза не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите имат симптоми, които повлияват тяхната способност за концентрация и реакция, се препоръчва те да не шофират или да не работят с машини докато ефектите не отзвучат.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението с рамуцирумаб (като монотерапия или в комбинация с цитотоксична химиотерапия), са:

- Стомашно-чревна перфорация (вж. точка 4.4)
- Тежко стомашно-чревно кървене (вж. точка 4.4)
- Артериални тромбоемболични събития (вж. точка 4.4)
- Синдром на обратима задна енцефалопатия (вж. точка 4.4)

Най-честите нежелани реакции, които са наблюдавани при пациенти, лекувани с рамуцирумаб като монотерапия, са: периферен оток, хипертония, диария, болка в корема, главоболие, протеинурия и тромбоцитопения.

Най-честите нежелани реакции, които са наблюдавани при пациенти, лекувани с рамуцирумаб в комбинация с химиотерапия, са: умора/астения, неутропения, диария, епистаксис и стоматит.

Най-честите нежелани реакции, които са наблюдавани при пациенти, лекувани с рамуцирумаб в комбинация с ерлотиниб, са: инфекции, диария, хипертония, стоматит, протеинурия, алоpecia и епистаксис.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 6 и Таблица 7 по-долу са изброени нежеланите лекарствени реакции (НЛР) от плацебо-контролирани клинични изпитвания фаза III, свързани с рамуцирумаб, използван или като монотерапия за рак на стомаха и ХЦК, или в комбинация с различни схеми на химиотерапия или ерлотиниб за лечение на рак на стомаха, метастатичен колоректален карцином (mCRC) и НДКРБД. НЛР са изброени по-долу по системо-органен клас по MedDRA.

В таблиците с НЛР е използвана следната конвенция за класифициране на честотата:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки $< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

При всяко групиране в зависимост от честотата НЛР се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 6: НЛР, съобщени при пациенти, лекувани с рамуцирумаб като монотерапия в клинични изпитвания фаза 3 (пациенти с алфа фетопротеин ≥ 400 ng/ml в изпитванията REGARD, REACH-2 и REACH)

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения ^a	Неутропения ^a	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалиемия ^{a,б} Хипонатриемия ^a Хипоалбуминемия ^a	

Нарушения на нервната система	Главоболие	Чернодробна енцефалопатия ^в	
Съдови нарушения	Хипертония ^{а,г}	Артериални тромбоемболични събития ^а	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Епистаксис	
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема ^{а,д} Диария	Чревна обструкция ^а	Стомашно-чревна перфорация ^а
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив ^а	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия ^{а,е}		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Реакции, свързани с инфузията ^а	

^а Термините представляват група събития, които описват медицинско понятие, а не отделно събитие или предпочитан термин.

^б Включва: хипокалиемия и намалено съдържание на калий в кръвта.

^в Въз основа на изпитванията REACH-2 и REACH (рамуцирумаб като монотерапия при ХЦК). Включва чернодробна енцефалопатия и чернодробна кома.

^г Включва: повишено кръвно налягане и хипертония.

^д Включва: болка в корема, болка в долната коремна област, болка в горната коремна област и болка в областта на черния дроб.

^е Включва един случай на нефрозен синдром.

Таблица 7: НЛР, съобщени при пациенти, лекувани с рамуцирумаб в комбинация с химиотерапия или ерлотиниб в клинични изпитвания фаза 3 (RAINBOW, REVEL, RAISE и RELAY)

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Инфекции ^{й,к}	Сепсис ^{а,б}	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения ^а Левкопения ^{а,в} Тромбоцитопения ^а Анемия ^й	Фебрилна неутропения ^г	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипоалбуминемия ^а Хипонатриемия ^а	
Нарушения на нервната система	Главоболие ^й		
Сърдечни нарушения			Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Хипертония ^{а,д}	Артериални тромбоемболични събития ^а	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Белодробен кръвоизлив ^{й,л}	
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит Диария	Събития на стомашно-чревен кръвоизлив ^{а,е} Стомашно-чревна перфорация ^а Кървене от венците ^й	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^й	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия ^ж	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия ^{а,б}		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^{а,и} Възпаление на лигавиците ^г Периферен оток		

^а Термините представляват група събития, които описват медицинско понятие, не отделно събитие или предпочитан термин.

^б Въз основа на проучването RAINBOW (рамуцирумаб плюс паклитаксел).

^в Въз основа на проучването RAINBOW (рамуцирумаб плюс паклитаксел). Включва: левкопения и намален брой на левкоцитите.

^г Въз основа на проучването REVEL (рамуцирумаб плюс доцетаксел).

^д Включва: повишено кръвно налягане, хипертония и хипертонична кардиомиопатия.

^е Въз основа на проучването RAINBOW (рамуцирумаб плюс паклитаксел), проучването REVEL (рамуцирумаб плюс паклитаксел) и проучването RAISE (рамуцирумаб плюс схемата FOLFIRI). Включва: кръвоизлив от ануса, хеморагична диария, кръвоизлив от стомаха, стомашно-чревен кръвоизлив, хематемеза, хематохезия, кръвоизлив от хемороиди, синдром на Mallory-Weiss, мелена, кървене от варици на хранопровода, кръвоизлив от ректума и кръвоизлив от горния етаж на стомашно-чревния тракт.

^ж Въз основа на проучването RAISE (рамуцирумаб плюс схемата FOLFIRI).

^з Включва случаи на нефрозен синдром.

^и Въз основа на проучването RAINBOW (рамуцирумаб плюс паклитаксел) и проучването REVEL (рамуцирумаб плюс доцетаксел). Включва: умора и астения.

- й Въз основа на проучването RELAY (рамуцирумаб плюс ерлотиниб).
- к Инфекциите включват всички предпочитани термини, които са част от системено-органния клас за инфекции и инфестации. Най-честите ($\geq 1\%$) инфекции степен ≥ 3 са пневмония, целулит, паронихия, инфекция на кожата и инфекция на пикочните пътища.
- л Включва хемоптиза, кръвоизлив в ларинкса, хемоторакс (наблюдавано събитие с летален изход) и белодробен кръвоизлив.

Клинично значими реакции (включително степен ≥ 3), свързани с антиангиогенната терапия, които са наблюдавани при пациенти, лекувани с рамуцирумаб в клинични изпитвания, са: стомашно-чревни перфорации, реакции, свързани с инфузията, и протеинурия (вж. точки 4.2 и 4.4).

Колоректален карцином

Рамуцирумаб в комбинация със схемата FOLFIRI

В проучването RAISE, при пациентите с mCRC, които са лекувани с рамуцирумаб плюс схемата FOLFIRI, най-честата ($\geq 1\%$) НЛР, която води до прекъсване на лечението с рамуцирумаб, е протеинурията (1,5 %). Най-честите ($\geq 1\%$) НЛР, които водят до прекъсване на лечението с един или повече компонента от схемата FOLFIRI, са: неутропения (12,5 %), тромбоцитопения (4,2 %), диария (2,3 %) и стоматит (2,3 %). Най-често спиращият компонент в схемата FOLFIRI е 5-FU болус.

Нежелани реакции от други източници

Таблица 8: НР свързани с рамуцирумаб, съобщени в клинични изпитвания и постмаркетингови доклади

Системо-органен клас (MedDRA)	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Доброкачествени, злокачествени и неуточнени новообразувания (включително кисти и полипи)	Хемангиом			
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромботична микроангиопатия	
Нарушения на ендокринната система	Хипо-тиреоидизъм			
Нарушения на нервната система			Синдром на обратима задна енцефалопатия	
Сърдечни нарушения				Сърдечни нарушения ^a
Съдови нарушения				Аневризми и артериални дисекции
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дисфония			

^aПри постмаркетингови условия се наблюдава сърдечна недостатъчност при рамуцирумаб предимно в комбинация с паклитаксел. (вж. точка 4.8).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)

Педиатрична популация

Не са установени нови данни за безопасност поради ограничения брой педиатрични пациенти, лекувани с монотерапия с рамуцирумаб в проучване I4T MC JVDA (вж. Точка 5.1). Един пациент в това проучване е имал прогресивно разширяване на дисталната феморална растежна плочка. Въздействието на тази находка върху растежа не е известно. Не са съобщавани нови съображения, свързани с безопасността при ограничения брой педиатрични пациенти, лекувани с рамуцирумаб в комбинирана терапия в проучването J1S-MC-JV02 (вж. точка 5.1).

4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране при хора. Сугамза е прилаган в проучване фаза 1 в дози до 10 mg/kg на всеки две седмици без достигане на максималната поносима доза. В случай на предозиране трябва да се използва поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, инхибитори на VEGF/VEGFR (васкуларен ендотелен растежен фактор, АТС код: L01FG02).

Механизъм на действие

Рецептор 2 на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) е основен медиатор на ангиогенезата, индуцирана от VEGF. Рамуцирумаб е човешко рецептор-прицелено антитяло, което специфично се свързва с рецептор 2 на VEGF и блокира свързването на VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D. В резултат на това рамуцирумаб инхибира лиганд-стимулираната активация на рецептор 2 на VEGF и неговите компоненти надолу по сигналната верига, включително p44/p42 митоген-активирани протеин кинази, като неутрализира лиганд-индуцираната пролиферация и миграция на човешки ендотелни клетки.

Клинична ефикасност и безопасност

Рак на стомаха:

RAINBOW

RAINBOW – глобално, рандомизирано, двойнослепо проучване на Сугамза плюс паклитаксел спрямо плацебо плюс паклитаксел, е проведено при 665 пациенти с локално рецидивирал и нерезектабилен или метастатичен рак на стомаха (включително аденокарцином на гастроезофагеалния преход [GEJ]) след химиотерапия, съдържаща платина и флуоропиримидин, със или без антрациклин. Първичната крайна точка е общата преживяемост (overall survival - OS), а вторичните крайни точки включват преживяемост без прогресия (progression-free survival - PFS) и степен на общо повлияване (ORR - overall response rate). Пациентите трябва да имат прогресия на заболяването по време на лечението от първа линия или в рамките на 4 месеца след прилагането на последната доза на лечението от първа линия и да имат функционално състояние (performance status - PS) 0-1 по ECOG. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Сугамза плюс паклитаксел (n = 330) или плацебо плюс паклитаксел (n = 335). Рандомизацията е стратифицирана по географска област, време до прогресия от началото на лечението от първа линия (< 6 месеца спрямо ≥ 6 месеца) и измеримост на заболяването. Сугамза 8 mg/kg или плацебо са прилагани посредством интравенозна инфузия всеки

2 седмици (на ден 1 и 15) на 28-дневен цикъл. Паклитаксел 80 mg/m² е прилаган посредством интравенозна инфузия на ден 1, 8 и 15 на всеки 28-дневен цикъл.

Повечето от пациентите (75 %), които са рандомизирани в проучването, са получавали преди това комбинирано лечение с платина и флуоропиримидин без антрациклин. Останалите пациенти (25 %) са получавали преди това лечение с платина и флуоропиримидин в комбинация с антрациклин. Две трети от пациентите са имали прогресия на заболяването, докато все още са били на лечение от първа линия (66,8 %). Изходните демографски данни и характеристики на заболяването на пациентите като цяло са балансирани между рамената на лечение: средната възраст е 61 години; 71 % от пациентите са мъже; 61 % са от европейската раса, 35 % - от азиатски произход; функционалното състояние по ECOG е 0 за 39 % от пациентите, 1 за 61 % от пациентите; 81 % от пациентите са имали измеримо заболяване и 79 % са имали рак на стомаха; 21 % са имали аденокарцином на гастроезофагеалния преход (GEJ). Мнозинството от пациентите (76%) са имали прогресия на заболяването в рамките на 6 месеца от началото на лечението от първа линия. За пациентите, които са лекувани с Сугамза плюс паклитаксел, средната продължителност на лечението е 19 седмици, а за пациентите, които са лекувани с плацебо плюс паклитаксел, средната продължителност на лечението е 12 седмици. Медианата на относителния интензитет на дозата Сугамза е 98,6 %, а на плацебо е 99,6 %. Медианата на относителния интензитет на дозата на паклитаксел е 87,7 % за рамото на Сугамза плюс паклитаксел, и 93,2 %, за рамото на плацебо плюс паклитаксел. Сходен процент от пациентите прекъсват лечението поради нежелани събития: 12 % от пациентите, лекувани с Сугамза плюс паклитаксел, в сравнение с 11 % от пациентите, лекувани с плацебо плюс паклитаксел. След прекъсване на лечението, системна антитуморна терапия е прилагана при 47,9 % от пациентите, получавали лечение с Сугамза плюс паклитаксел, и при 46,0 % от пациентите, получавали плацебо плюс паклитаксел.

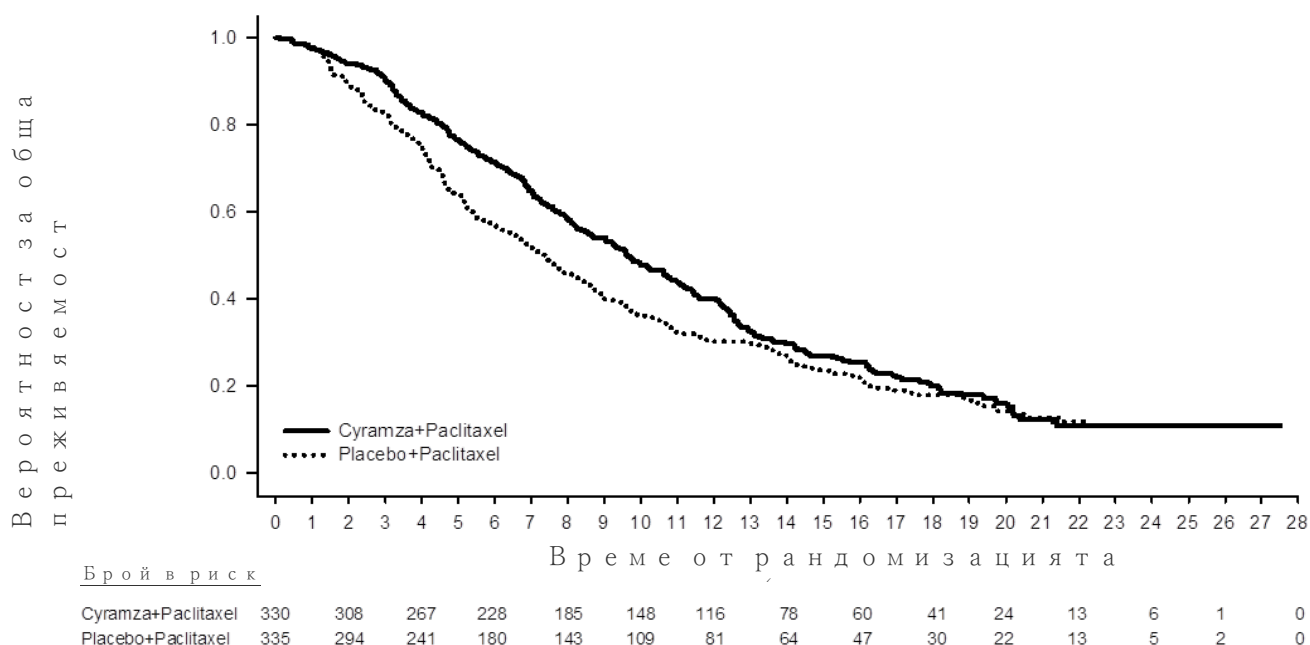
Общата преживяемост е статистически значимо подобрена при пациентите, получавали Сугамза плюс паклитаксел, в сравнение с пациентите, получавали плацебо плюс паклитаксел (HR 0,807; 95 % CI: 0,678 до 0,962; p = 0,0169). Наблюдава се увеличение на медианата на преживяемостта с 2,3 месеца в полза на рамото на Сугамза плюс паклитаксел: 9,63 месеца в рамото на Сугамза плюс паклитаксел, и 7,36 месеца в рамото на плацебо плюс паклитаксел. Преживяемостта без прогресия е статистически значимо подобрена при пациентите, получавали Сугамза плюс паклитаксел, в сравнение с пациентите, получавали плацебо плюс паклитаксел (HR 0,635; 95 % CI: 0,536 до 0,752; p < 0,0001). Наблюдава се увеличение на медианата на преживяемостта без прогресия (PFS) с 1,5 месеца в полза на рамото на Сугамза плюс паклитаксел: 4,4 месеца в рамото на Сугамза плюс паклитаксел и 2,9 месеца в рамото на плацебо плюс паклитаксел. Степента на обективно повлияване [ORR (пълно повлияване [CR] + частично повлияване [PR])] е значимо подобрена при пациентите, получавали Сугамза плюс паклитаксел, в сравнение с пациентите, получавали плацебо плюс паклитаксел (съотношение на шансовете 2,140; 95 % CI: 1,499 до 3,160; p = 0,0001). ORR в рамото на Сугамза плюс паклитаксел, е 27,9%, а в рамото на плацебо плюс паклитаксел, е 16,1 %. Подобрение на общата преживяемост (OS) и на преживяемостта без прогресия (PFS) се наблюдава систематично в предварително определените подгрупи въз основа на възраст, пол, раса и в повечето други предварително определени подгрупи. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 9.

Таблица 9: Резюме на данните за ефикасност – intent to treat (ITT) популация

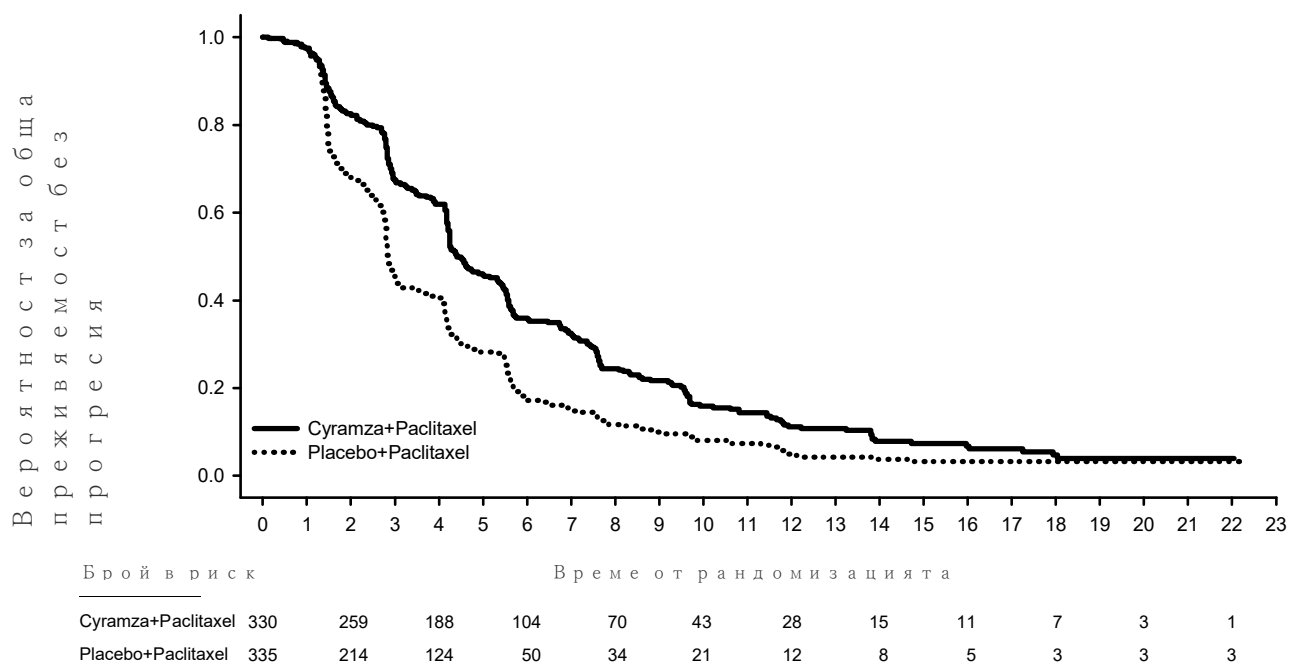
	Сугамза плюс паклитаксел N=330	Плацебо плюс паклитаксел N=335
Обща преживяемост, месеци		
Медиана (95 % CI)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,807 (0,678; 0,962)	
Стратифицирана log-rank p-стойност	0,0169	
Преживяемост без прогресия (PFS), месеци		
Медиана (95 % CI)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,635 (0,536; 0,752)	
Стратифицирана log-rank p-стойност	< 0,0001	
Степен на обективно повлияване (CR +PR)		
Степен-процент (95 % CI)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Съотношение на шансовете	2,140 (1,449; 3,160)	
Стратифицирана CMH p-стойност	0,0001	

Съкращения: CI – доверителен интервал, CR= пълно повлияване, PR= частично повлияване, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост за Сугамза плюс паклитаксел спрямо плацебо плюс паклитаксел в проучването RAINBOW



Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия за Cyramza плюс паклитаксел спрямо плацебо плюс паклитаксел в проучването RAINBOW



REGARD

REGARD - мултинационално, рандомизирано, двойносляпо проучване на Cyramza плюс най-добри поддържащи грижи (BSC) спрямо плацебо плюс BSC, е проведено при 355 пациенти с локално рецидивирал и нерезектабилен или метастатичен рак на стомаха (включително аденокарцином на гастроезофагеалния преход [GEJ]) след химиотерапия, съдържаща платина или флуоропиримидин. Първичната крайна точка е общата преживяемост (OS), а вторичните крайни точки включват преживяемост без прогресия (PFS). Пациентите трябва да са имали прогресия на заболяването по време на лечението от първа линия или в рамките на 4 месеца след прилагане на последната доза на лечението от първа линия за метастатично заболяване, или по време на адювантното лечение, или в рамките на 6 месеца след последната доза на адювантното лечение и да са имали функционално състояние (PS) 0-1 по ECOG. За да бъдат включени в проучването, пациентите е трябвало да имат общ билирубин $\leq 1,5\text{mg/dl}$ и АСТ и АЛТ ≤ 3 пъти горната граница на нормата, или ≤ 5 пъти горната граница на нормата, при наличие на чернодробни метастази.

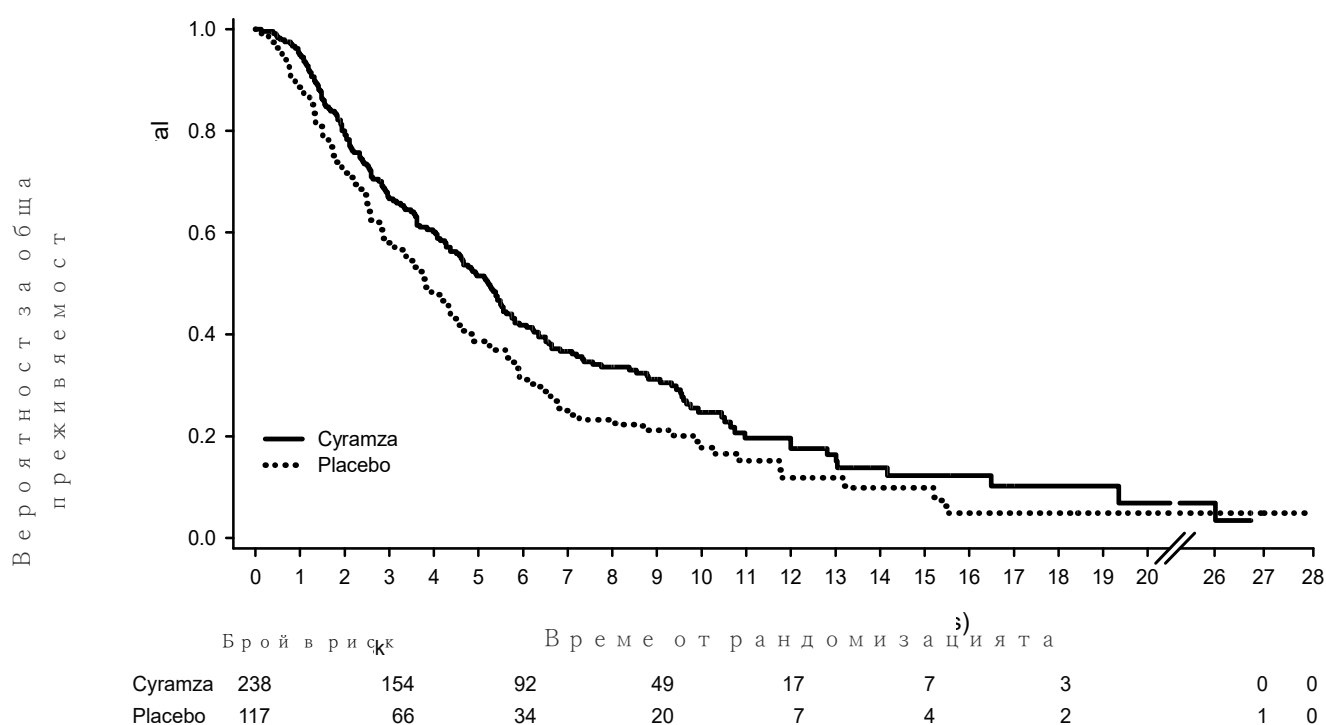
Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават интравенозна инфузия на Cyramza 8 mg/kg (n = 238) или плацебо (n = 117) на всеки 2 седмици. Рандомизацията е стратифицирана по загуба на тегло за предходните 3 месеца ($\geq 10\%$ спрямо $< 10\%$), географска област и локализация на първичния тумор (стомах спрямо GEJ). Изходните демографски данни и характеристики на заболяването са балансирани. Функционалното състояние по ECOG е 1 за 72 % от пациентите. В проучването REGARD няма включени пациенти с чернодробна цироза клас В или С по Child-Pugh. 11 % от пациентите, лекувани с Cyramza, и 6 % от пациентите, получавали плацебо, прекъсват лечението поради нежелани събития. Общата преживяемост е статистически значимо подобрена при пациентите, получавали Cyramza, в сравнение с пациентите, получавали плацебо (коefficient на риск [HR] 0,776; 95 %CI: 0,603 до 0,998; $p=0,0473$), което съответства на 22 % намаление на риска от смърт и повишение на медианата на преживяемостта с 5,2 месеца за Cyramza от 3,8 месеца за плацебо. Преживяемостта без прогресия е статистически значимо подобрена при пациентите, получавали Cyramza, в сравнение с пациентите, получавали плацебо (HR 0,483; 95%CI: 0,376 до 0,620; $p < 0,0001$), което съответства на 52 % намаление на риска от прогресия или смърт и повишение на медианата на преживяемостта без прогресия (PFS) с 2,1 месеца за Cyramza от 1,3 месеца за плацебо. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 10.

Таблица 10: Резюме на данните за ефикасност – ITT популация

	Сугамза N=238	Плацебо N=117
Обща преживяемост, месеци		
Медиана (95 %CI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Коефициент на риск (95 %CI)	0,776 (0,603; 0,998)	
Стратифицирана log-rank p-стойност	0,0473	
Преживяемост без прогресия, месеци		
Медиана (95 %CI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Коефициент на риск (95 %CI)	0,483 (0,376; 0,620)	
Стратифицирана log-rank p-стойност	< 0,0001	
12-седмична преживяемост без прогресия (PFS), % (95 %CI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Съкращения: CI – доверителен интервал

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост за Сугамза спрямо плацебо в проучването REGARD



Въз основа на ограничени данни от пациентите в проучването REGARD с HER2-позитивен аденокарцином на стомаха или гастроезофагеалния преход (GEJ) и от пациентите, лекувани преди това с трастузумаб (в проучването RAINBOW), се счита за малко вероятно Сугамза да има вреден ефект или да няма ефект при пациенти с HER2-позитивен рак на стомаха. *Post hoc* нестратифицирани подгрупови анализи на пациентите в проучването RAINBOW, които преди това са лекувани с трастузумаб (n = 39), предполагат полза за преживяемостта при такива пациенти (HR 0,679, 95 % CI 0,327, 1,419) и показват полза за преживяемостта без прогресия (PFS) (HR 0,399, 95 % CI 0,194, 0,822).

RAISE

RAISE - глобално, рандомизирано, двойносляпо проучване на Cyramza плюс схемата FOLFIRI спрямо плацебо плюс схемата FOLFIRI при пациенти с mCRC, които имат прогресия на заболяването по време на лечение или след лечение от първа линия с бевацизумаб, оксалиплатин и флуоропиримидин. Изисква се пациентите да имат функционално състояние 0 или 1 по ECOG и да имат прогресия на заболяването в рамките на 6 месеца от прилагането на последната доза на лечението от първа линия. Изисква се пациентите да имат адекватна чернодробна, бъбречна и коагулационна функция. Изключени са пациенти с анамнеза за неконтролируеми наследствени или придобити хеморагични или тромботични нарушения, анамнеза за скорошно тежко (степен ≥ 3) кървене или пациенти, преживели събитие на артериална тромбоза (АТЕ) 12 месеца преди рандомизацията. Изключени са също пациенти, ако по време на лечението от първа линия с бевацизумаб са преживели някое от: АТЕ, хипертония степен 4, протеинурия степен 3, събитие на кървене или чревна перфорация Степен 3-4.

Общо 1 072 пациенти са рандомизирани (1:1) да получават или Cyramza ($n = 536$) в доза 8 mg/kg, или плацебо ($n = 536$), в комбинация със схемата FOLFIRI. Всички лекарствени продукти са прилагани интравенозно. Схемата FOLFIRI е: иринотекан 180 mg/m², прилаган в продължение на 90 минути, и фолиева киселина 400 mg/m², прилагана едновременно в продължение на 120 минути; последвани от болус на 5-флуороурацил (5-FU) 400 mg/m² за 2 до 4 минути; последвано от 5-FU 2 400 mg/m², приложен чрез постоянна инфузия в продължение на 46 до 48 часа. Терапевтичните цикли в двете рамена са повтаряни на всеки 2 седмици. На пациентите, които прекъсват получаването на един или повече компонента от лечението поради нежелано събитие, е разрешено да продължат лечението с друг(и) компонент(и) на лечението до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Първичната крайна точка е общата преживяемост (OS), а вторичните крайни точки включват преживяемост без прогресия (PFS), степен на обективно повлияване (ORR - objective response rate) и качество на живот (QoL) с използването на въпросника European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30. Рандомизацията е стратифицирана по географска област, статус на тумора по KRAS (мутантен или див вид) и време до прогресия на заболяването (TTP - time to disease progression) след започване на лечението от първа линия (< 6 месеца спрямо ≥ 6 месеца).

Демографските данни и изходните характеристики за ИТТ популацията са подобни между рамената на лечение. Средната възраст е 62 години и 40 % от пациентите са ≥ 65 години; 57 % от пациентите са мъже; 76% са от европейската раса, а 20 % - азиатци; 49 % имат функционално състояние 0 по ECOG; 49 % от пациентите имат мутантни тумори по KRAS; и 24% от пациентите имат TTP < 6 месеца след започване на лечението от първа линия. След прекъсване на лечението, системна анти туморна терапия е прилагана при 54 % от пациентите, получавали Cyramza плюс схемата FOLFIRI, и при 56 % от пациентите, получавали плацебо плюс схемата FOLFIRI.

Общата преживяемост е статистически значимо подобрена при пациентите, получавали Cyramza плюс схемата FOLFIRI, в сравнение с пациентите, получавали плацебо плюс схемата FOLFIRI (HR 0,844; 95 %CI: 0,730 до 0,976; $p = 0,0219$). Има повишаване на медианата на преживяемостта от 1,6 месеца в полза на рамото на Cyramza плюс схемата FOLFIRI: 13,3 месеца в рамото на Cyramza плюс схемата FOLFIRI, и 11,7 месеца в рамото на плацебо плюс схемата FOLFIRI. Преживяемостта без прогресия е статистически значимо подобрена при пациентите, получавали Cyramza плюс схемата FOLFIRI, в сравнение с пациентите, получавали плацебо плюс схемата FOLFIRI (HR 0,793; 95 %CI: 0,697 до 0,903; $p = 0,0005$). Има повишаване на медианата на PFS от 1,2 месеца в полза на рамото на Cyramza плюс схемата FOLFIRI: 5,7 месеца в рамото на Cyramza плюс схемата FOLFIRI, и 4,5 месеца в рамото на плацебо плюс схемата FOLFIRI. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 11 и Фигура 4 и Фигура 5.

Извършени са предварително определени анализи за OS и PFS по стратифицираните фактори. HR на OS е 0,82 (95 % CI: 0,67 до 1,0) при пациентите с див вид на тумора по KRAS, и 0,89 (95 % CI: 0,73 до 1,09) при пациентите с мутантен тумор по KRAS. За пациентите с TTP ≥ 6 месеца след започване на лечението от първа линия HR на OS е 0,86 (95 % CI: 0,73 до 1,01), и 0,86 (95 % CI: 0,64 до 1,13) при

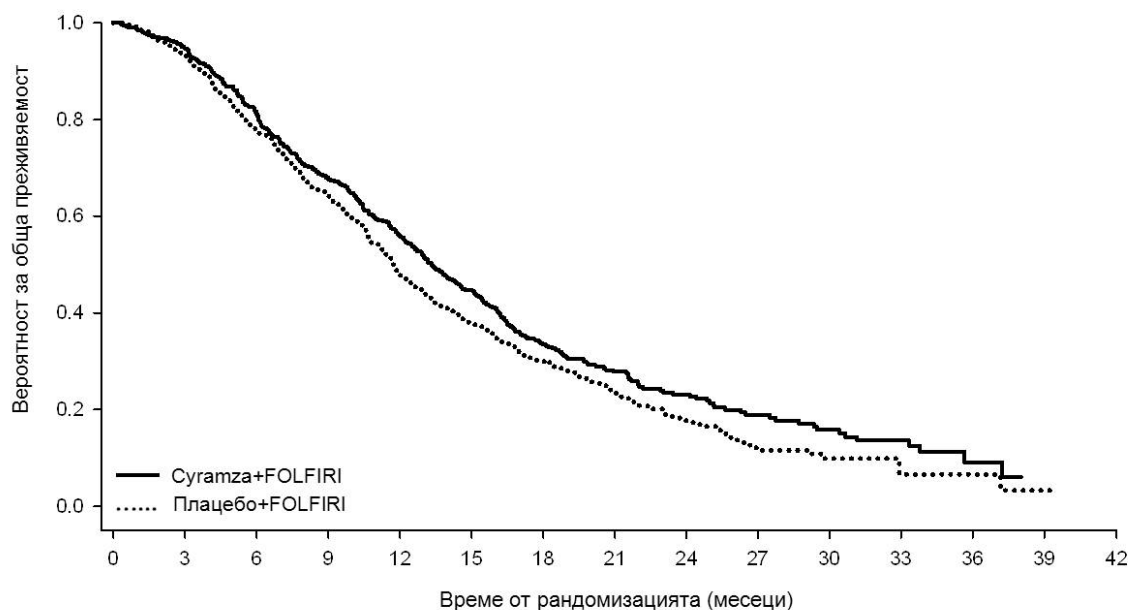
пациентите с TTP < 6 месеца след започване на лечението от първа линия. Предварително определените подгрупови анализи както за PFS, така и за OS според възраст (< 65 и ≥ 65 години), пол, раса, функционално състояние по ECOG (0 или ≥ 1), брой на засегнатите органи, само чернодробни метастази, локализация на първичния тумор (колон или ректум), нива на карциноембрионалния антиген (< 200 µg/l, ≥ 200 µg/l), всичките показват терапевтичен ефект в полза на лечението с Cyramza плюс схемата FOLFIRI над лечението с плацебо плюс схемата FOLFIRI. В 32 от 33-те предварително определени подгрупови анализи за OS, HR е < 1,0. Едната подгрупа с HR > 1 е за пациентите с прогресия на заболяването от началото на лечението от първа линия с бевацизумаб от <3 месеца (HR 1,02 [95 % CI: 0,68 до 1,55]). Тази една подгрупа е група, която може да се разглежда, че има агресивно заболяване, което е относително рефрактерно към лечението от първа линия. В двете рамена на лечение, пациентите, които развиват неутропения, имат по-дълга средна OS, отколкото пациентите, които не развиват неутропения. Средната OS при пациентите, които развиват неутропения от някаква степен, е по-голяма в рамото на рамицирумаб (16,1 месеца), отколкото в рамото на плацебо (12,6 месеца). Средната OS при пациентите, които не развиват неутропения, е 10,7 месеца в двете рамена на лечение.

Таблица 11: Резюме на данните за ефикасност – ITT популация

	Cyramza плюс FOLFIRI N=536	Плацебо плюс FOLFIRI N=536
Обща преживяемост, месеци		
Медиана (95 % CI)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,84 (0,73; 0,98)	
Стратифицирана log-rank p-стойност	0,022	
Преживяемост без прогресия, месеци		
Медиана (95 % CI)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,79 (0,70; 0,90)	
Стратифицирана log-rank p-стойност	< 0,001	

Съкращения: CI – доверителен интервал

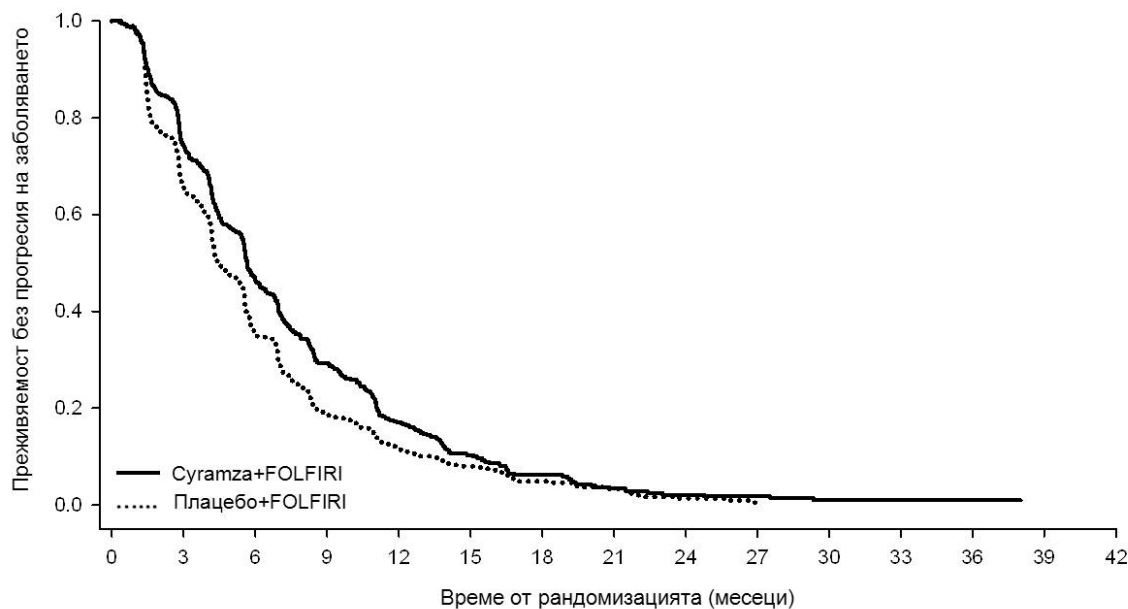
Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост за Cyramza плюс схемата FOLFIRI спрямо плацебо плюс схемата FOLFIRI в проучването RAISE



Брой в риск

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

Фигура 5: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия за Cyramza плюс схемата FOLFIRI спрямо плацебо плюс схемата FOLFIRI в проучването RAISE



Брой в риск

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

ORR е подобна за двете рамена на лечение (съответно, 13,4 % спрямо 12,5 % за рамуцирумаб плюс схемата FOLFIRI спрямо плацебо плюс схемата FOLFIRI). Степента на контрол на заболяването (пълно повлияване плюс частично повлияване плюс стабилно заболяване) като цифрово изражение е по-голяма при пациентите в рамото на лечение с рамуцирумаб плюс схемата FOLFIRI, в сравнение с

рамото на плацебо плюс схемата FOLFIRI (съответно, 74,1 % спрямо 68,8 %). За въпросника EORTC QLQ-C30, пациентите в рамото на лечение с рамуцирумаб плюс схемата FOLFIRI, съобщават за преходно намаляване на QoL в повечето от скалите в сравнение с пациентите в рамото на лечение с плацебо плюс схемата FOLFIRI. След първия месец на лечение са съобщени малко междугрупови разлики.

НДКРБД

RELAY

RELAY е глобално, рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 3 на Сугамза плюс ерлотиниб спрямо плацебо плюс ерлотиниб, което рандомизира (1:1) 449 нелекувани преди това пациенти с метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) с делеция в екзон 19 на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) или с активиращи мутации в екзон 21 (L858R) към момента на влизане в проучването. Пациентите, които покриват критериите за включване, са с функционално състояние по ECOG 0 или 1. Пациенти с метастази в ЦНС или установени T790M мутации на EGFR на изходно ниво са изключени от проучването. Пациенти с висок риск от кървене, сърдечно-съдови събития, включително пациенти, преживели някакво артериално тромботично събитие в рамките на 6 месеца от включването, също са изключени от проучването.

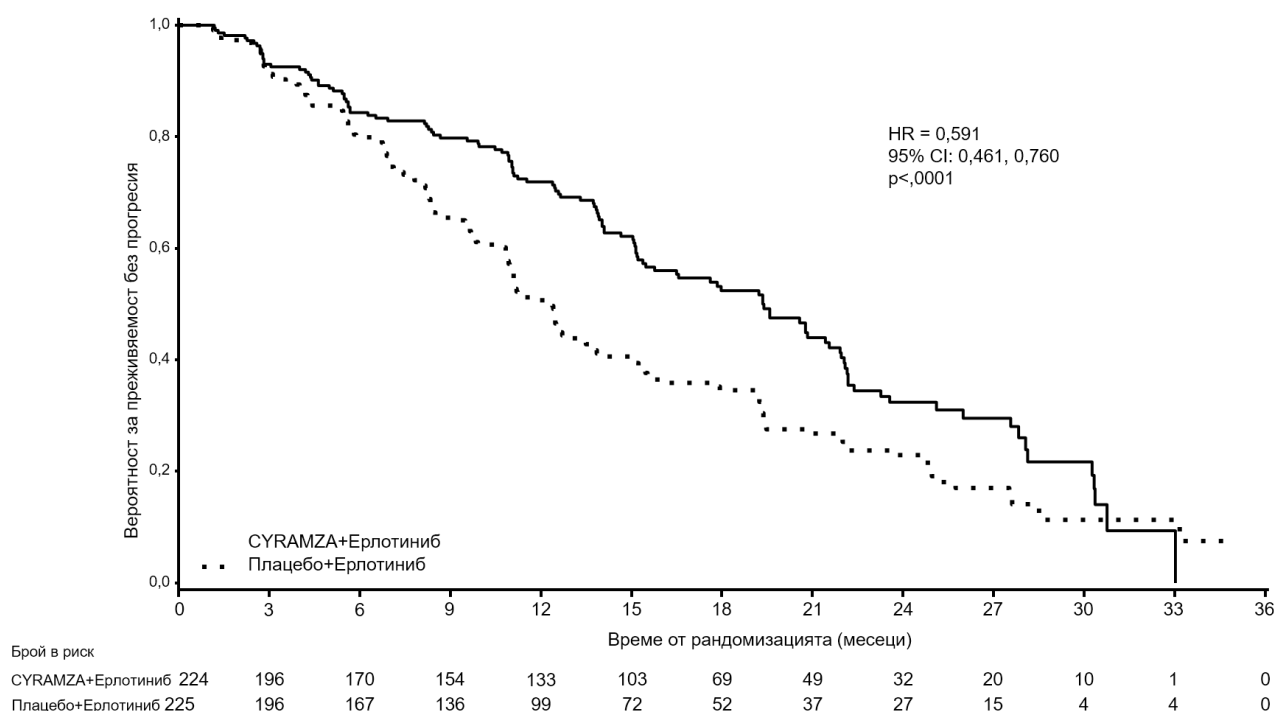
Демографските данни и изходните характеристики са балансирани между рамената. 77 % от пациентите са азиатци, а 22 % са от европейската раса. При пациентите, лекувани с Сугамза плюс ерлотиниб, се отчита статистически значимо подобрение на преживяемостта без прогресия (PFS) в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо плюс ерлотиниб (Таблица 12). Подобни резултати са наблюдавани в подгрупите, включително тези с делеции в екзон 19 и субституция в екзон 21 (L858R), по възраст, раса (бяла раса HR: 0,618, азиатци HR: 0,638), пушачи и никога не пушили. Данните за общата преживяемост са непълни към момента на първичния анализ на PFS (събрани за 17,6 %). Резултатите за ефикасност в проучването RELAY са показани в Таблица 12 и Фигура 6.

Таблица 12: Резюме на данните за ефикасност в проучването RELAY – Intent to treat (ITT) популация

	Сугамза плюс ерлотиниб N=224	Плацебо плюс ерлотиниб N=225
Преживяемост без прогресия		
Брой на събития (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Медиана – месеци (95 % CI)	19,4 (15,38, 21,55)	12,4 (10,97, 13,50)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,591 (0,461, 0,760)	
Стратифицирана Log-rank p-стойност	<0,0001	
Степен на обективно повлияване (пълно повлияване + частично повлияване)		
Степен – процент (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)
Продължителност на отговора	N = 171	N = 168
Брой на събития (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Медиана – месеци (95 % CI)	18,0 (13,86, 19,78)	11,1 (9,69, 12,29)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,619 (0,477, 0,805)	
Нестратифицирана Log-rank p-стойност	0,0003	

Съкращения: CI = доверителен интервал, NR= не е достигнато, CR = пълно повлияване, PR = частично повлияване. Крайните точки са алфа-защитени.

Фигура 6: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия за Cyramza плюс ерлотиниб спрямо плацебо плюс ерлотиниб в проучването RELAY



Окончателен анализ на OS, за който проучването няма мощност, е извършен при 297 събития (66,1 % от данните при планираното време на проследяване). HR на стратифицираната OS е 0,98 [95 % CI 0,78 – 1,24, $p = 0,864$] с медиана на OS 51,1 месеца [95 % CI 44,85 - 57,26] за Cyramza плюс ерлотиниб в сравнение с 46,0 месеца [95 % CI 43,56 - 53,03] за плацебо плюс ерлотиниб.

REVEL

REVEL - рандомизирано, двойносляпо проучване на Cyramza плюс доцетаксел спрямо плацебо плюс доцетаксел, е проведено при 1 253 пациенти с локално авансирал или метастатичен сквамозен или несквамозен НДРБД с прогресия на заболяването по време на лечение или след лечение с платина. Първичната крайна точка е общата преживяемост (overall survival - OS). Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Cyramza плюс доцетаксел ($n = 628$) или плацебо плюс доцетаксел ($n = 625$). Рандомизацията е стратифицирана по географска област, пол, предшествашо поддържащо лечение и функционално състояние по ECOG. Cyramza 10 mg/kg или плацебо и доцетаксел 75 mg/m² всяко е прилагано чрез интравенозна инфузия на ден 1 от 21-дневен цикъл. Центровете в Източна Азия са прилагали намалена доза на доцетаксел от 60 mg/m² всеки 21 дни. Изключени са пациенти със скорошно сериозно белодробно, стомашно-чревно или постоперативно кървене, с данни за кръвоизлив в ЦНС, засягане на главните дихателни пътища или на големите кръвоносни съдове от тумора, вътретуморна кавитация и анамнеза за значимо кървене или неконтролирано тромботично разстройство. Изключени са също така пациенти, които получават някакъв вид на терапевтична антикоагулация и/или хронично лечение с нестероидни противовъзпалителни средства или с други антиагреганти, или пациенти с нелекувани, клинично нестабилни метастази в мозъка/ЦНС. Разрешена е употребата на аспирин в дози до 325 mg/дневно (вж. точка 4.4). Включени са ограничен брой пациенти от не-европейската раса, по-специално чернокожи пациенти (2,6 %). Затова опитът с комбинацията рамуцирумаб и доцетаксел при тези пациенти с авансирал НДРБД, както и при пациенти с бъбречно увреждане, сърдечносъдови заболявания и затлъстяване е ограничен.

Исходните демографски данни на пациентите и изходните характеристики на заболяването като цяло са балансирани между рамената: средната възраст е 62 години; 67 % от пациентите са мъже; 82 % са

от европейската раса, 13 % - азиатци; функционалното състояние по ECOG е 0 за 32 % от пациентите, 1 за 67 % от пациентите; 73 % от пациентите хистологично имат несквамозен рак, а 26 % хистологично имат сквамозен рак. Най-честите предшестващи терапии включват пеметрексед (38 %), гемцитабин (25 %), таксан (24 %) и бевацизумаб (14 %); 22 % от пациентите получават предшестващо поддържащо лечение. Средната продължителност на терапията с доцетаксел е 14,1 седмици за рамото на рамуцирумаб плюс доцетаксел (със средно получени 4,0 инфузии), и 12,0 седмици за рамото на плацебо плюс доцетаксел (със средно получени 4,0 инфузии).

Общата преживяемост (OS) е статистически значимо подобрена при пациентите, получавали Сугамза плюс доцетаксел, в сравнение с пациентите, получавали плацебо плюс доцетаксел (HR 0,857; 95 % CI: 0,751 до 0,979; $p = 0,024$). Наблюдава се увеличение на средната преживяемост от 1,4 месеца в полза на рамото на Сугамза плюс доцетаксел: 10,5 месеца в рамото на Сугамза плюс доцетаксел, и 9,1 месеца в рамото на плацебо плюс доцетаксел. PFS е статистически значимо подобрена при пациентите, получавали Сугамза плюс доцетаксел, в сравнение с пациентите, получавали плацебо плюс доцетаксел (HR 0,762; 95 % CI: 0,677 до 0,859; $p < 0,001$). Наблюдава се увеличение на средната PFS от 1,5 месеца в полза на рамото на Сугамза плюс доцетаксел: 4,5 месеца в рамото на Сугамза плюс доцетаксел, и 3 месеца в рамото на плацебо плюс доцетаксел. ORR е значимо подобрена при пациентите, получавали Сугамза плюс доцетаксел, в сравнение с пациентите, получавали плацебо плюс доцетаксел (22,9 % спрямо 13,6 %, $p < 0,001$). Първичният анализ на QoL показва подобно време до влошаването на всички резултати по скалата Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) между рамената на лечение.

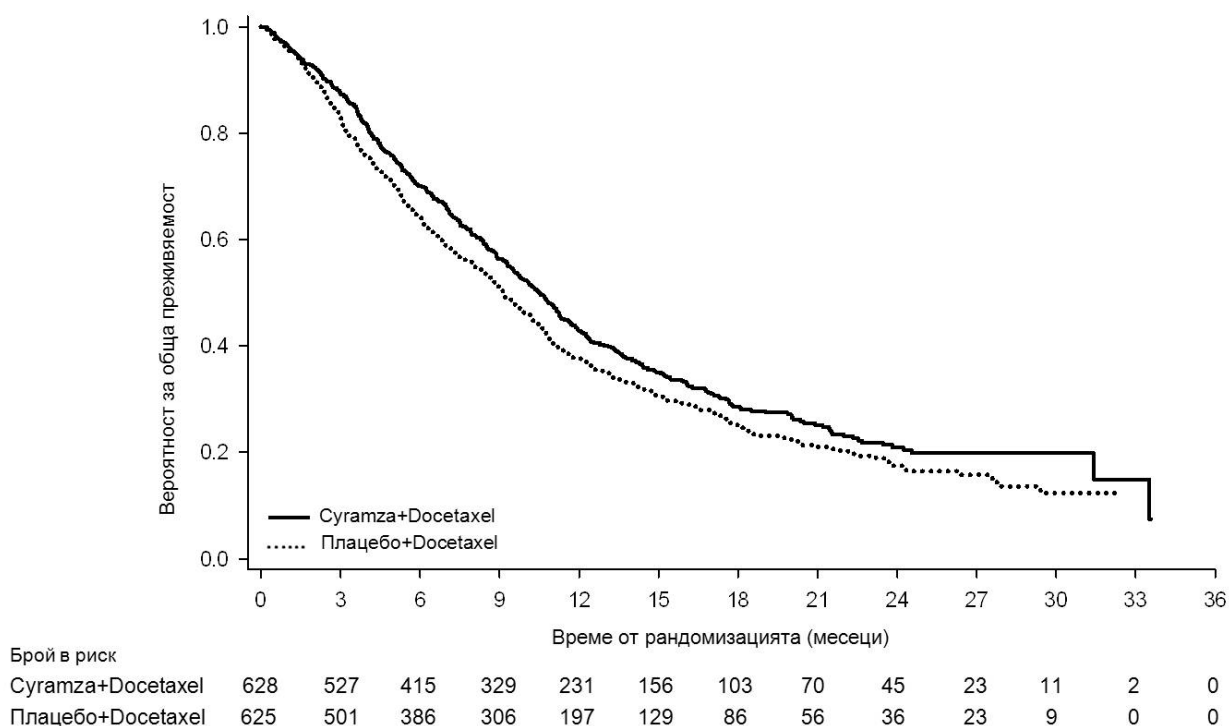
Наблюдавано е систематично подобрение (рамуцирумаб плюс доцетаксел спрямо плацебо плюс доцетаксел) във важни подгрупи за PFS и OS. Резултатите за OS по подгрупи включват следното: хистология за несквамозен рак (HR 0,83; 95 % CI: 0,71 до 0,97; медиана на OS [mOS]: 11,1 спрямо 9,7 месеца) и хистология за сквамозен рак (HR 0,88; 95% CI: 0,69 до 1,13; mOS: 9,5 спрямо 8,2 месеца); пациенти с предшестващо поддържащо лечение (HR 0,69; 95% CI: 0,51 до 0,93; mOS: 14,4 спрямо 10,4 месеца); време от започването на предшестващата терапия <9 месеца (HR 0,75; 95% CI: 0,64 до 0,88; mOS: 9,3 спрямо 7,0 месеца); пациенти на възраст <65 години (HR 0,74, 95% CI: 0,62, 0,87; mOS: 11,3 спрямо 8,9 месеца). При пациенти, получавали рамуцирумаб плюс доцетаксел за лечение на авансирал НДРБД с прогресия на заболяването след химиотерапия, съдържаща платина, е наблюдавана тенденция за по-малка ефикасност с увеличаване на възрастта (вж. точка 5.1). Не са наблюдавани разлики в ефикасността между рамената на лечение в подгрупите: пациенти на възраст ≥ 65 години (OS HR 1,10; 95% CI: 0,89, 1,36; mOS [mOS]: 9,2 спрямо 9,3 месеца, вж. точка 4.4), пациенти, лекувани преди това с таксани (HR 0,81; 95% CI: 0,62 до 1,07; mOS 10,8 спрямо 10,4 месеца), и пациенти с период ≥ 9 месеца от началото на предшестващото лечение (HR 0,95; 95 % CI: 0,75 до 1,2; mOS: 13,7 спрямо 13,3 месеца). Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 13.

Таблица 13: Резюме на данните за ефикасност – ITT популация

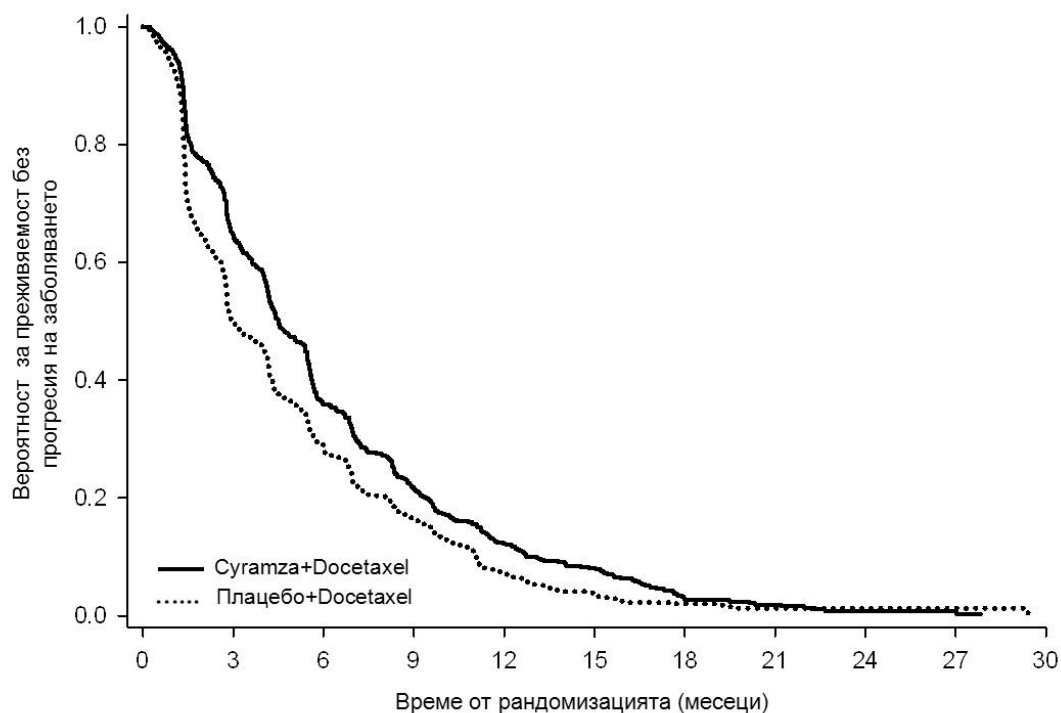
	Сугамза плюс доцетаксел N = 628	Плацебо плюс доцетаксел N = 625
Обща преживяемост, месеци		
Медиана - месеци (95 %CI)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,857 (0,751; 0,979)	
Стратифицирана log-rank p-стойност	0,024	
Преживяемост без прогресия, месеци		
Медиана (95 % CI)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,762 (0,677; 0,859)	
Стратифицирана log-rank p-стойност	< 0,001	
Степен на обективно повлияване (CR + PR)		
Степен – процент (95 % CI)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
Стратифицирана CMH p-стойност	< 0,001	

Съкращения: CI – доверителен интервал, CR= пълно повлияване, PR= частично повлияване, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Фигура 7: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост за Сугамза плюс доцетаксел спрямо плацебо плюс доцетаксел в проучването REVEL



Фигура 8: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия за Cyramza плюс доцетаксел спрямо плацебо плюс доцетаксел в проучването REVEL



Брой в риск											
Cyramza+Docetaxel	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Плацебо+Docetaxel	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0

Хепатоцелуларен карцином

REACH-2

REACH-2 - световно рандомизирано, двойносляпо проучване на Cyramza плюс най-добри поддържащи грижи (BSC) спрямо плацебо плюс BSC, в което са рандомизирани (2:1) 292 пациенти с ХЦК, със серумен АФП (алфа фетопротейн) ≥ 400 ng/ml към момента на включване в проучването. Пациентите, включени в проучването, имат прогресия на заболяването по време на лечение със сорафениб или след него или имат непоносимост към сорафениб. Пациентите, които са подходящи за включване в проучването, имат степен на чернодробно увреждане клас А по Child Pugh (скор < 7), имат креатининов клирънс ≥ 60 ml/min и функционално състояние по ECOG 0 или 1. Освен това пациентите са или в стадий В по BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) и повече не се поддават на лечение с локорегионална терапия, или в стадий С по BCLC. Пациенти с метастази в мозъка, лептоменингеална болест, неконтролирана компресия на гръбначния мозък, анамнеза или за настояща чернодробна енцефалопатия, или за клинично значим асцит, тежко кървене от варици в периода от 3 месеца преди лечението, или за варици на стомаха или хранопровода с висок риск от кървене са изключени от проучването. Първичната крайна точка е общата преживяемост. Изискването за прага на повишение на АФП при влизане в проучването за REACH-2 е определено въз основа на резултатите за преживяемост от предварително определена подгрупа, експлораторния анализ от проучването REACH, завършеното преди това подкрепящо клинично проучване фаза 3 при 565 пациенти с ХЦК, рандомизирани (1:1) или на Cyramza плюс BSC, или на плацебо плюс BSC, които имат прогресия на заболяването по време на лечение със сорафениб или след него.

В проучването REACH-2 изходните демографски данни на пациентите и изходните характеристики на заболяването като цяло са балансирани между рамената, с изключение на АФП, който е по-нисък в рамото на плацебо. Пациентите, лекувани с Cyramza, имат статистически значимо подобрение на OS в сравнение с плацебо (Таблица 14). Основният резултат за ефикасност в проучването REACH-2 е подкрепен от статистически значимо подобрение на преживяемостта без прогресия при пациентите,

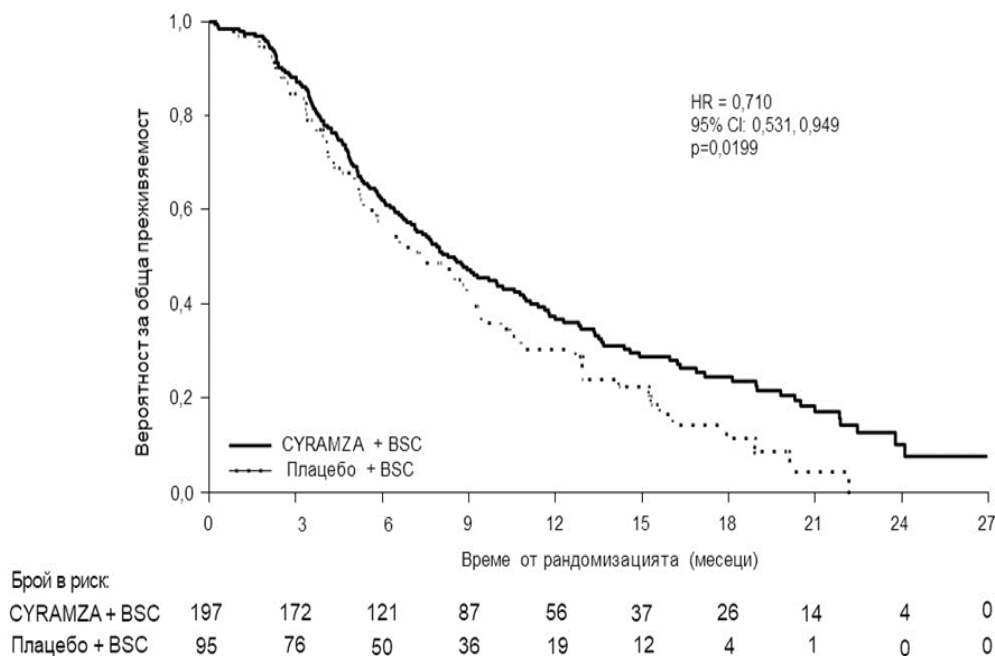
лекувани с Cytamza, в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Относителният терапевтичен ефект (оценен чрез HR) на Cytamza в сравнение с плацебо като цяло е постоянен сред подгрупите, включително възраст, раса, етиология на заболяването и причина за прекратяване на приложението на сорафениб (прогресия на заболяването спрямо непоносимост). В проучването REACH-2 е наблюдавана съответна връзка експозиция-ефикасност за рамуцирумаб (вж. точка 5.2). Резултатите за ефикасност в проучването REACH-2 са представени в Таблица 14 и Фигура 9.

Таблица 14: Резюме на данните за ефикасност в проучването REACH-2 – intent to treat (ITT) популация

	Сырамза N=197	Плацебо N=95
Обща преживяемост, месеци		
Медиана (95 % CI)	8,51 (7,00, 10,58)	7,29 (5,42, 9,07)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,710 (0,531, 0,949)	
Стратифицирана log-rank p-стойност	0,0199	
Преживяемост без прогресия, месеци		
Медиана (95 % CI)	2,83 (2,76, 4,11)	1,61 (1,45, 2,69)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,452 (0,339, 0,603)	
Стратифицирана log-rank p-стойност	< 0,0001	
Степен на обективно повлияване (CR + PR)		
ORR % (95% CI)	4,6 (1,7, 7,5)	1,1 (0,0, 3,1)
p-стойност	0,1697	

Съкращения: CI – доверителен интервал, CR= пълно повлияване, ORR = степен на обективно повлияване и PR= частично повлияване

Фигура 9: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост за Сугамза спрямо плацебо в проучването REACH-2



Пациенти с функционално състояние (ФС) по ECOG ≥ 2

Пациенти с резултат по ECOG ≥ 2 са изключени от основните изпитвания при всички показания, поради което безопасността и ефикасността на Сугамза при тази популация пациенти не са известни.

Имуногенност

Пациентите в две изпитвания фаза 3, RAINBOW и REGARD, са изследвани в множество времеви точки за анти-лекарствени антитела (ADAs). Изследвани са проби от 956 пациенти: 527 пациенти, лекувани с рамуцирумаб, и 429 пациенти, лекувани с контрола. Единадесет (2,2 %) от пациентите, лекувани с рамуцирумаб, и двама (0,5 %) от пациентите, лекувани с контрола, развиват ADAs. Никой от пациентите с ADAs не получава реакция, свързана с инфузията (РСИ). Нито един пациент не е имал неутрализиращи антителата срещу рамуцирумаб. Няма достатъчно данни за оценка на ефектите на ADAs върху ефикасността или безопасността на рамуцирумаб.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Сугамза във всички подгрупи на педиатричната популация при аденокарцином на стомаха, аденокарцином на колона и ректума, рак на белия дроб и рак на черния дроб (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Безопасността и фармакокинетиката (ФК) на рамуцирумаб като монотерапия са оценени в I4T-MC-JVDA, многоцентрово, отворено проучване фаза 1 при педиатрични пациенти и млади възрастни на

възраст от 1 до 21 години, за да се определи препоръчителната доза от фаза 2 (RP2D). Проучването се е състояло от 2 части. В част А рамуцирумаб е прилаган в доза 8 mg/kg или 12 mg/kg интравенозно в продължение на 60 минути на всеки 2 седмици на 23 пациенти с рецидивиращи или рефрактерни тумори извън ЦНС. Не е достигната максимална поносима доза. RP2D е определена на 12 mg/kg, когато се прилага на всеки 2 седмици. В част Б рамуцирумаб е прилаган при RP2D на 6 пациенти с рецидивиращи или рефрактерни тумори на ЦНС за оценка на поносимостта в тази популация. Не са наблюдавани отговори на тумора нито в част А, нито в част Б.

Ефикасността и безопасността на рамуцирумаб в комбинация с циклофосфамид и винорелбин в сравнение с циклофосфамид и винорелбин самостоятелно са оценени в J1S-MCJV01 (JV01), рандомизирано, многоцентрово, глобално проучване фаза 2 при 30 педиатрични пациенти и млади възрастни на възраст от 36 месеца до 29 години, с рецидивиращ, рецидивиращ или рефрактерен десмопластичен малък кръглоклетъчен тумор (desmoplastic small round cell tumour, DSRCT). Рандомизацията (2:1) е стратифицирана чрез стадиране при рецидив (метастатично заболяване спрямо локално авансирало). JV01 не постига предварително определения критерий за успех на проучването, който изисква предварително определената 99 % апостериорна вероятност за превъзходство ($HR < 1$), за да се обяви успех на интервенцията. При окончателния анализ, според честотния анализ, медианата на PFS е била 6,75 месеца в експерименталното рамо и 1,7 месеца в контролната група (HR 0,465 [80 % CI: 0,261, 0,827]). Има един частичен отговор и един пълен отговор в експерименталната група. В контролното рамо се наблюдава един частичен отговор и липса на пълен отговор. Поради ограничения размер на това проучване не е възможно да се заключи, че ползите от употребата надвишават рисковете.

Ефикасността и безопасността на рамуцирумаб в комбинация с гемцитабин и доцетаксел в сравнение с гемцитабин и доцетаксел самостоятелно е оценена в J1S-MC-JV02 (JV02), рандомизирано, многоцентрово, глобално, проучване фаза 2 при 23 педиатрични пациенти и млади възрастни на възраст от 36 месеца до 29 години с рецидивиращ, рецидивиращ или прогресиращ синовиален сарком (synovial sarcoma, SS). Рандомизацията (2:1) е стратифицирана чрез стадиране при рецидив (метастатично заболяване спрямо локално авансирало). Проучването е прекратено без официална оценка на първичната крайна точка, преживяемост без прогресия (PFS), тъй като при междинния анализ за не постигане на целта на проучването, JV02 не постига предварително определените 60 % увереност в превъзходството на лечението (PFS HR по-малко от 1 за SS). Има един частичен отговор и няма пълен отговор в експерименталното рамо. Не са наблюдавани пълни или частични отговори в контролното рамо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Следвайки схемата на приложение 8 mg/kg на всеки 2 седмици, средните геометрични на C_{min} на рамуцирумаб в серум от пациенти с авансирал рак на стомаха преди приложението на четвъртата и седмата доза рамуцирумаб като монотерапия са съответно 49,5 µg/ml (диапазон от 6,3-228 µg/ml) и 74,4 µg/ml (диапазон от 13,8-234 µg/ml). Средните геометрични на C_{min} на рамуцирумаб в серум от пациенти с ХЦК преди приложението на втората, четвъртата и седмата доза рамуцирумаб са съответно 23,5 µg/ml (диапазон от 2,9-76,5 µg/ml), 44,1 µg/ml (диапазон от 4,2-137 µg/ml) и 60,2 µg/ml (диапазон от 18,3-123 µg/ml).

Следвайки схемата на приложение 8 mg/kg рамуцирумаб на всеки 2 седмици в комбинация със схемата FOLFIRI, средните геометрични на C_{min} за рамуцирумаб в серум от пациенти с mCRC преди приложението на третата и петата доза са съответно 46,3 µg/ml (диапазон от 7,7-119 µg/ml) и 65,1 µg/ml (диапазон от 14,5-205 µg/ml).

Следвайки схемата на приложение 10 mg/kg рамуцирумаб на всеки 3 седмици, средните геометрични на C_{min} за рамуцирумаб в серум от пациенти с НДРБД са 28,3 µg/ml (диапазон от 2,5-108 µg/ml) и 38,4 µg/ml (диапазон от 3,1-128 µg/ml) съответно преди приложението на третата и петата доза рамуцирумаб, прилаган в комбинация с доцетаксел.

Следвайки схемата на приложение 10 mg/kg рамуцирумаб на всеки 2 седмици, средните геометрични стойности на C_{min} за рамуцирумаб в серум от пациенти с НДРБД са съответно 68,5 µg/ml (диапазон от

20,3-142 µg/ml) и 85,7 µg/ml (диапазон от 36,0-197 µg/ml) преди приложението на четвъртата и седмата доза рамуцирумаб, прилаган в комбинация с ерлотиниб.

Абсорбция

Сугамза се прилага като интравенозна инфузия. Не са провеждани изпитвания с други пътища на приложение.

Разпределение

Въз основа на популационен фармакокинетичен подход (PopPK), средният (% коефициент на вариация - coefficient of variation [CV%]) обем на разпределение в стационарно състояние за рамуцирумаб е 5,4 l (15 %).

Биотрансформация

Метаболизмът на рамуцирумаб не е изучаван. Антителата се очистват главно чрез катаболизъм.

Елиминиране

Въз основа на PopPK средният (CV %) клирънс на рамуцирумаб е 0,015 l/час (30 %), а средният полуживот е 14 дни (20 %).

Зависимост от времето и дозата

Няма ясно отклонение от пропорционалността на дозата във фармакокинетиката на рамуцирумаб от 6 mg/kg до 20 mg/kg. При рамуцирумаб, когато се прилага на всеки 2 седмици, се наблюдава коефициент на кумулиране 1,5. Въз основа на симулации с използване на модел PopPK, стационарното състояние ще бъде постигнато до шестата доза.

Старческа възраст

Въз основа на PopPK не е наблюдавана разлика в експозицията на рамуцирумаб при пациенти на възраст ≥ 65 години в сравнение с пациентите на възраст < 65 години

Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални изпитвания за оценка на ефекта на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на рамуцирумаб. Въз основа на PopPK експозицията на рамуцирумаб при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] ≥ 60 до < 90 ml/минута), умерено бъбречно увреждане (CrCl ≥ 30 до < 60 ml/минута) или тежко бъбречно увреждане (CrCl < 15 -29 ml/минута) е подобна на експозицията на рамуцирумаб при пациенти с нормална бъбречна функция (CrCl ≥ 90 ml/минута).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални изпитвания за оценка на ефекта на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на рамуцирумаб. Въз основа на PopPK експозицията на рамуцирумаб при пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин $> 1,0$ -1,5 горната граница на нормата (ULN) и всякаква стойност на АСТ или общ билирубин $\leq 1,0$ ULN и АСТ $> \text{ULN}$) или умерено чернодробно увреждане (общ билирубин $> 1,5$ -3,0 ULN и всякаква стойност на АСТ) е подобна на експозицията при пациентите с нормална чернодробна функция (общ билирубин и АСТ $\leq \text{ULN}$). Рамуцирумаб не е

проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин > 3,0 ULN и всякаква стойност на АСТ).

Педиатрична популация

Средната пикова концентрация е 165 µg/ml след доза 8 mg/kg (проучване JVDA), 231 µg/ml след доза 9 mg/kg (проучване JV02), 238 µg/ml (CV%=35) след доза 12 mg/kg (проучване JV01) и съответно 285 µg/ml (CV%=26) след доза 12 mg/kg (проучване JVDA). C_{trough} е 41,6 (CV%=57) и 48,3 µg/ml (CV%=41) на ден 15, цикъл 1 (n=19) съответно в проучване JV01 и проучване JVDA.

Експозицията на рамуцирумаб при педиатрични пациенти и млади възрастни (възраст > 12 месеца и < 21 години) с рефрактерни солидни тумори, включително тумори на ЦНС, след единична доза или многократни дози 8 mg/kg или 12 mg/kg, е подобна на експозицията, получена при възрастни пациенти. Освен това експозицията на рамуцирумаб след доза 12 mg/kg е сходна във възрастовия диапазон > 12 месеца до < 21 години.

Други специални популации

Въз основа на РорПК е установено, че следните ковариати нямат влияние върху диспозицията на рамуцирумаб: възраст, пол, раса, нива на албумин. Тези и други изследвани фактори имат < 20 % ефект върху диспозицията на рамуцирумаб. Телесното тегло се счита за значима ковариата на фармакокинетиката на рамуцирумаб, която подкрепя дозирането въз основа на телесното тегло.

Връзки експозиция – отговор

Ефикасност

Анализите на експозиция – отговор показват, че ефикасността корелира с експозицията на рамуцирумаб сред основните изпитвания. Ефикасността, както е измерена чрез подобряването на OS и PFS, се свързва с повишен диапазон на експозиция на рамуцирумаб, получена от 8 mg/kg рамуцирумаб, прилаган на всеки 2 седмици, и от 10 mg/kg рамуцирумаб, прилаган на всеки 3 седмици. Подобриенето на PFS е свързано също с повишаване на експозицията на рамуцирумаб при авансирал рак на стомаха, НДКРБД с прогресия на заболяването след химиотерапия с платина и mCRC.

В проучването REACH-2 при ХЦК е наблюдавана съответна връзка експозиция-ефикасност за рамуцирумаб, която показва, че само пациентите с експозиция над средната получават подобрене в OS, в сравнение с плацебо, и тази връзка експозиция-ефикасност се запазва след опитите за коригиране за други прогностични фактори. Наблюдаван е терапевтичен ефект върху PFS при всички нива на експозиция, получена от 8 mg/kg рамуцирумаб, прилаган на всеки 2 седмици. Такава връзка не е наблюдавана в проучването RELAY за НДКРБД с 10 mg/kg рамуцирумаб плюс ерлотиниб, прилагани на всеки 2 седмици.

Безопасност

В проучването RAINBOW честотата на хипертония, неутропения и левкопения степен ≥ 3 нараства с по-високата експозиция на рамуцирумаб.

В проучването RAISE честотата на неутропения степен ≥ 3 нараства с по-високата експозиция на рамуцирумаб.

В проучването RELAY не е установена връзка експозиция-безопасност за избраните крайни точки за безопасност, включително степен ≥ 3 хипертония, диария, протеинурия и акнеiformен дерматит.

В проучването REVEL честотата на фебрилна неутропения и хипертония степен ≥ 3 нараства с по-високата експозиция на рамуцирумаб.

В обобщените данни от изпитванията REACH-2 и REACH (пациенти с алфа фетопротейн ≥ 400 ng/ml) честотата на хипертония степен ≥ 3 нараства с по-високата експозиция на рамуцирумаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани изпитвания при животни за карциногенен потенциал или генотоксичност на рамуцирумаб.

Прицелните органи, установени в изпитвания за токсичност при многократно прилагане при дългопашати макаци, са бъбреците (гломерулонефрит), костите (уплътняване и патологична ендохондриална осификация на епифизната растежна пластина) и женските репродуктивни органи (намаляване на теглото на яйчниците и матката). В някои органи се наблюдава възпаление и/или инфилтрация с мононуклеарни клетки в минимална степен.

Не са провеждани изпитвания за репродуктивна токсичност с рамуцирумаб, обаче, модели при животни свързват ангиогенезата, VEGF и рецептор 2 на VEGF с критичните аспекти на женската репродукция, ембрио-феталното развитие и постнаталното развитие. Въз основа на механизма на действие на рамуцирумаб е възможно при животни рамуцирумаб да инхибира ангиогенезата и да причини нежелани реакции върху фертилитета (овулацията), развитието на плацентата, развитието на фетусите и постнаталното развитие.

Единична доза рамуцирумаб не нарушава заздравяването на рани при маймуни при използването на модел на инцизия на всички слоеве.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов монохидрохлорид
Натриев хлорид
Глицин (Е 640)
Полисорбат 80 (Е 433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Сугамза не трябва да се прилага или смесва с разтвори на декстроза.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години.

След разреждане

Когато са приготвени според указанията, инфузионните разтвори на Сугамза не съдържат антимикробни консерванти.

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване на Сугамза в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) за 24 часа при 2 °C до 8 °C или за 4 часа при 25 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва

незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка от хлоробутилова гума , алуминиева обкатка и полипропиленова капачка.

50 ml разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка от хлоробутилова гума, алуминиева обкатка и полипропиленова капачка.

Опаковка от 1 флакон от 10 ml.

Опаковка от 2 флакона от 10 ml.

Опаковка от 1 флакон от 50 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не разклащайте флакона.

Пригответе инфузионния разтвор като използвате асептична техника, за да гарантирате стерилността на приготвения разтвор.

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба. Разгледайте внимателно съдържанието на флаконите за видими частици и промяна в цвета (концентратът за инфузионен разтвор трябва да е прозрачен до леко опалесцентен и безцветен до бледожълт, без видими частици) преди разреждане. Ако се установи наличие на частици или промяна в цвета, изхвърлете флакона.

Изчислете дозата и обема на рамуцирумаб, които са необходими за приготвяне на инфузионния разтвор. Флаконите съдържат или 100 mg, или 500 mg като 10 mg/ml разтвор на рамуцирумаб. Като разредител използвайте само инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

В случай на използване на предварително напълнен инфузионен сак

Въз основа на изчисления обем на рамуцирумаб, отстранете съответния обем инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) от предварително напълнения сак от 250 ml за интравенозно приложение. Прехвърлете асептично изчисления обем на рамуцирумаб в сака за интравенозно приложение. Крайният общ обем в сака за интравенозно приложение трябва да е 250 ml. Сакът трябва внимателно да се преобърне, за да се гарантира адекватно смесване. Инфузионният разтвор да не се замразява или разклаща. Да не се разрежда с други разтвори или влива едновременно с други електролити или лекарствени продукти.

В случай на използване на празен инфузионен сак

Прехвърлете асептично изчисления обем на рамуцирумаб в празния сак за интравенозно приложение. Добавете в сака достатъчно количество инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), за да достигнете общ обем 250 ml. Сакът трябва внимателно да се преобърне, за да се гарантира

адекватно смесване. Инфузионният разтвор да не се замразява или разклаща. Да не се разрежда с други разтвори или влива едновременно с други електролити или лекарствени продукти.

Преди да се прилагат лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се огледат внимателно за видими частици. Ако се установи наличие на частици, изхвърлете инфузионния разтвор.

Изхвърлете всяка неизползвана част от рамуцирумаб, която е останала във флакона, тъй като продуктът не съдържа антимикробни консерванти.

Приложете посредством инфузионна помпа. За инфузията трябва да се използва отделна инфузионна система с протеин-съхраняващ 0,22 микронен филтър, а в края на инфузията системата трябва да се промие със инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/957/001
EU/1/14/957/002
EU/1/14/957/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 декември 2014 г.
Дата на последно подновяване: 26 септември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Ирландия

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Франция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ-10 ml флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сурамза 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
рамуцирумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml на концентрата съдържа 10 mg рамуцирумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов монохидрохлорид, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

100 mg/10 ml

1 флакон

2 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland B.V.

Rapendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/957/001 - 1 флакон от 10 ml.

EU/1/14/957/002 - 2 флакона от 10 ml.

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – 10 ml флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Сугамза 10 mg/ml стерилен концентрат
рамуцирумаб
За i.v. приложение след разреждане.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg/10 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ-50 ml флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сугamza 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
рамуцирумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml на концентрата съдържа 10 mg рамуцирумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов монохидрохлорид, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

500 mg/10 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland B.V.

Rapendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/957/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА – 50 ml флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Сугamza 10 mg/ml стерилен концентрат
рамуцирумаб
За i.v. приложение след разреждане.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 mg/50 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Сугамза 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор рамуцирумаб (ramucirumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде дадено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Сугамза и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Сугамза
3. Как да използвате Сугамза
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Сугамза
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Сугамза и за какво се използва

Сугамза е лекарство за лечение на рак, което съдържа активното вещество рамуцирумаб, което е моноклонално антитяло. Това е специфичен белтък, който може да разпознава и да се свързва с друг белтък, намиращ се върху кръвоносните съдове, наречен „рецептор 2 на VEGF”. Този рецептор е необходим за развитието на нови кръвоносни съдове. За да нараства, ракът се нуждае да образува нови кръвоносни съдове. Чрез свързването към „рецептор 2 на VEGF” и неговото блокиране лекарството прекъсва кръвоснабдяването на раковите клетки.

Сугамза се прилага в комбинация с паклитаксел, друго антитуморно лекарство, за лечение на напреднал рак на стомаха (или рак на прехода между хранопровода и стомаха) при възрастни, чието заболяване се влошава след лечение с лекарства за лечение на рак.

Сугамза се използва за лечение на напреднал рак на стомаха (или рак на прехода между хранопровода и стомаха) при възрастни, чието заболяване се влошава след лечение с лекарства за лечение на рак и за които лечението с Сугамза в комбинация с паклитаксел не е подходящо.

Сугамза се използва за лечение на напреднал карцином (рак) на колона или ректума (части на дебелото черво) при възрастни. Той се прилага с други лекарства, наречени „FOLFIRI химиотерапия“, включваща „5-флуороурацил“, „фолиева киселина“ и „иринотекан“.

Сугамза се прилага в комбинация с ерлотиниб, друго антитуморно лекарство, като лечение от първа линия на възрастни пациенти с напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб, когато раковите клетки имат специфични промени (мутации) в гена на рецептора на епидермалния растежен фактор.

Сугамза се прилага в комбинация с доцетаксел, друго антитуморно лекарство, за лечение на възрастни пациенти с рак на белия дроб в напреднал стадий, чието заболяване се влошава след лечение с лекарства за лечение на рак.

Сугамза се използва за лечение на рак на черния дроб, който прогресира или не може да бъде отстранен с операция, при възрастни, лекувани преди това с друго противораково лекарство (сорафениб), които имат повишено ниво на определен белтък в кръвта (алфа фетопротеин).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Сугамза

Не трябва да Ви се прилага Сугамза

- ако сте алергични към рамуцирумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако има рентгенови данни, че ракът на белия дроб има кухина или дупка в него или, ако ракът на белия дроб се намира близо до големите кръвоносни съдове.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, **преди** да Ви бъде приложен Сугамза, ако:

- имате някакво състояние, което повишава риска от кървене. Уведомете също така Вашия лекар, ако вземате някакви лекарства, които могат да повишат риска от кървене или които повлияват способността за кръвосъсирване. В подобни случаи Вашият лекар ще извършва редовни изследвания на кръвта, за да контролира риска от кървене.
- имате рак на черния дроб и преди това сте имали кървене от разширени вени на хранопровода, или имате високо кръвно налягане в порталната вена, която пренася кръв от червата и слезката (далака) до черния дроб.
- имате рак на белия дроб и сте имали скорошно кървене в белия дроб (отделяне на алено червена кръв при кашляне) или приемате редовно нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства или лекарства, които повлияват способността на кръвта да се съсирва.
- имате високо кръвно налягане. Сугамза може да увеличи честотата на повишаване на кръвното налягане. Вашият лекар ще се увери, че ако вече имате повишено кръвно налягане, то се контролира преди започване на лечението с Сугамза. Вашият лекар ще проследява кръвното Ви налягане и ще коригира лечението му, ако се налага, по време на лечението с Сугамза. Лечението с Сугамза може да е необходимо временно да се спре докато високото кръвно налягане се нормализира с лекарства или да се спре окончателно, ако кръвното налягане не може да бъде съответно контролирано.
- Ако имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд.
- Ви предстои планова операция, ако сте имали скорошна операция или, ако имате лошо заздравяване на рана след операция. Сугамза може да увеличи риска от проблеми, свързани със заздравяването на раната. Не трябва да получавате Сугамза най-малко 4 седмици преди да се подложите на планова операция, а Вашият лекар ще реши кога отново да започнете лечението. Ако имате рана, която зараста лошо по време на лечението, прилагането на Сугамза ще бъде спряно докато раната зарастне напълно.
- имате тежко чернодробно заболяване („цироза“) и свързани състояния, като прекомерно натрупване на течност в корема („асцит“). Вашият лекар ще обсъди с Вас, ако потенциалните ползи от лечението превишават потенциалните рискове за Вас. Ако имате рак на черния дроб, Вашият лекар ще Ви проследява за признаци и симптоми на обърканост и/или дезориентация, свързани с хронични чернодробни проблеми, и ще спре лечението с Сугамза, ако развиете тези признаци и симптоми.
- имате тежки проблеми с бъбреците. Има ограничени данни относно употребата на Сугамза при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция.

Говорете **незабавно** с Вашия лекар или медицинска сестра, ако някое от следните се отнася за Вас (или не сте сигурни) **по време на лечението с Сугамза или по всяко време след това:**

- **Блокиране на артерии от кръвен съсирек** („артериални тромбоемболични събития“): Сугамза може да причини образуването на кръвни съсиреци (тромби) във Вашите артерии. Кръвните съсиреци в артериите може да доведат до сериозни заболявания, включително инфаркт или инсулт. Признаците на инфаркт може да включват болка в гърдите или тежест в гърдите. Признаците на инсулт може да включват внезапно изтръпване или слабост на ръката, крака или лицето, чувство за обърканост, затруднения при говорене или разбиране на другите, внезапно затруднение при ходене или загуба на равновесие или координация, или внезапно замайване. Сугамза ще бъде окончателно спряна, ако образувате кръвен съсирек в артериите.
- **Пробив в стената на червата** („стомашно-чревна перфорация“): Сугамза може да увеличи риска от образуването на пробив в стената на червата. Признаците са силна болка в корема, повръщане, повишена температура или втрисане. Сугамза ще бъде окончателно спряна, ако получите пробив в стената на червата.
- **Тежък кръвоизлив**: Сугамза може да увеличи риска от тежък кръвоизлив. Признаците може да включват: прекомерна умора, слабост, замаяност или промяна в цвета на изпражненията. Сугамза ще бъде окончателно спряна, ако имате тежък кръвоизлив.
- **Реакция свързана с инфузията**: по време на лечението може да настъпят реакции свързани с инфузията, тъй като Сугамза се прилага под формата на интравенозна инфузия (капково вливане) (вж. точка 3). Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват за нежелани реакции по време на инфузията. Признаците може да включват: повишено напрежение в мускулите, болка в гърба, болка и/или стягане в гърдите, втрисане, зачервяване на лицето, затруднено дишане, хрипове и усещане за изтръпване или мравучкане в ръцете или стъпалата. При тежки случаи признаците може да включват дихателни разстройства, причинени от стесняване на дихателните пътища, учестен пулс и примаяване. Сугамза ще бъде окончателно спряна, ако имате тежка реакция, свързана с инфузията.
- **Рядко, но сериозно състояние на мозъка**, наречено „синдром на обратима задна енцефалопатия“ или „СОЗЕ“: Сугамза може да повиши риска за развитие на това състояние на мозъка. Симптомите могат да включват припадъци (гърчове), главоболие, гадене, повръщане, слепота или намалено ниво на съзнанието със или без повишено кръвно налягане. Приемът на Сугамза ще бъде прекратен, ако получите това състояние на мозъка.
- **Сърдечна недостатъчност**: Сугамза, когато се прилага в комбинация с химиотерапия или ерлотиниб, може да увеличи риска от сърдечна недостатъчност. Симптомите могат да включват слабост и умора, подуване и натрупване на течност в белите дробове, което може да причини задух. Вашите симптоми ще бъдат оценени и може да се обмисли прекратяване на лечението с Сугамза.
- **Неестествени, подобни на каналчета, връзки или пътища в тялото** („фистула“): Сугамза може да увеличи риска от образуването на фистули в тялото между вътрешните органи и кожата или други тъкани. Сугамза ще бъде окончателно спряна, ако образувате фистула.
- **Отклонение в резултат от изследване на урината** („протеинурия“): Сугамза може да повиши риска от развитие или влошаване на патологични количества на белтък в урината. Може да се наложи лечението с Сугамза временно да бъде спряно докато количествата на белтък в урината спаднат и след това лечението да се възобнови при по-ниска доза или да се спре окончателно, ако количеството на белтък в урината не спада достатъчно.
- **Възпаление на устата** („стоматит“): Сугамза, когато се дава в комбинация с химиотерапия, може да повиши риска от развитие на възпаление на устата. Признаците може да включват усещане за парене в устата, разраняване, поява на мехури или оток. Вашият лекар може да предприеме лечение, за да облекчи проявите.
- **Температура или инфекция**: по време на лечението може да повишите температурата до 38°C или повече (тъй като може да имате по-малко бели кръвни клетки отколкото е нормално, което е

много често). Признаците може да включват изпотяване или други белези на инфекция, като главоболие, болка в крайниците или намален апетит. Инфекцията (сепсисът) може да е тежка и може да причини смърт.

- **Хора в старческа възраст с рак на белия дроб:** Вашият лекар внимателно ще прецени най-подходящото лечение за Вас.

Деца и юноши

Сугамза не трябва да се прилага на пациенти на възраст под 18 години, тъй като няма информация относно това как действа в тази възрастова група.

Други лекарства и Сугамза

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта, и лекарства на билкова основа.

Бременност, кърмене и фертилитет

Преди да започнете лечението трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Трябва да избягвате забременяване, докато приемате това лекарство и поне 3 месеца след като сте получили последната доза Сугамза. Говорете с Вашия лекар относно най-подходящия за Вас метод за предпазване от бременност.

Тъй като Сугамза потиска развитието на нови кръвоносни съдове, той може да намали вероятността да забременеете или да износите бременност. Той може също да причини увреждане на плода. Не трябва да използвате това лекарство по време на бременност. Ако забременеете по време на лечение с Сугамза, Вашият лекар ще обсъди с Вас, дали ползата от лечението за Вас е по-голяма от всеки възможен риск за Вас или плода.

Не е известно дали лекарството преминава в кърмата и дали може да въздейства на кърмачето. Затова не трябва да кърмите своето бебе по време на лечение с Сугамза и за срок от най-малко 3 месеца след като сте получили последната доза.

Шофиране и работа с машини

Сугамза не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини. Ако имате някакви признаци, които повлияват способността Ви да се концентрирате и да реагирате, не шофирайте и не работете с машини, докато ефектите отзвучат.

Сугамза съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на всеки флакон от 10 ml, т.е. практически „не съдържа натрий“.

Това лекарство съдържа приблизително 85 mg натрий (основна съставка на готварската сол) на всеки флакон от 50 ml. Това е еквивалентно на приблизително 4% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий с храната за възрастен.

Сугамза съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа приблизително 1 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 10 ml и 5 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 50 ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как да използвате Сугамза

Това лечение за рак ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра.

Дозировка и честота на приложение

Точното количество Сугамза, което е необходимо за лечение на Вашето заболяване, ще бъде изчислено от Вашия лекар или болничния фармацевт в зависимост от телесното Ви тегло.

Препоръчителната доза Сугамза за лечение на рак на стомаха, за лечение на напреднал карцином (рак) на колона или ректума и за лечение на карцином (рак) на черния дроб е 8 mg на килограм телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици.

Препоръчителната доза Сугамза за лечение на рак на белия дроб е 10 mg на килограм телесно тегло веднъж на всеки 2 седмици, когато се прилага в комбинация с ерлотиниб, или веднъж на всеки 3 седмици, когато се прилага в комбинация с доцетаксел.

Броят на инфузиите, които ще получите, зависи от това как се повлиявате от лечението. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Премедикация

Преди да получите Сугамза, може да Ви бъде дадено друго лекарство за намаляване на риска от реакция, свързана с инфузията. Ако по време на лечението с Сугамза имате реакция, свързана с инфузията, ще Ви бъде прилагана премедикация при всички следващи инфузии.

Корекции на дозата

По време на всяка инфузия Вашият лекар или медицинска сестра ще проверява за нежелани реакции.

Ако по време на лечението имате реакция, свързана с инфузията, времето за инфузия ще бъде удължено за остатъка на тази инфузия и за всички следващи инфузии.

Количеството на белтък във Вашата урина ще се проверява редовно по време на лечението. В зависимост от измереното количество на белтък лечението с Сугамза може временно да се прекрати. Щом като количеството на белтък в урината спадне до определено ниво, лечението може да се възобнови с по-ниска доза.

Път и начин на приложение

Сугамза е концентрат за инфузионен разтвор (наричан също „стерилен концентрат“). Преди употреба болничният фармацевт, медицинската сестра или лекарят ще разреждат съдържанието на флакона с 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид. Това лекарство се прилага чрез инфузия (капково вливане) за около 60 минути.

Лечението с Сугамза ще бъде спряно временно, ако:

- имате високо кръвно налягане, докато се контролира с антихипертензивни лекарства
- имате проблеми със заздравяването на раните, докато раната заздравее
- ще имате планова операция, четири седмици преди операцията

Лечението с Сугамза ще бъде спряно окончателно, ако:

- образувате кръвен съсирек в артериите
- получите пробив в стената на червата
- имате тежко кървене
- имате тежка реакция, свързана с инфузията
- имате високо кръвно налягане, което не може да се контролира с лекарства
- отделяте повече от определено количество белтък в урината или, ако получите тежко бъбречно заболяване (нефрозен синдром)
- образувате неестествени, подобни на каналчета, връзки или пътища в тялото между вътрешните органи и кожата или други тъкани (фистула)
- почувствате обърканост и/или дезориентация, което е свързано с хронични чернодробни проблеми
- настъпи влошаване на бъбречната Ви функция (в условията на чернодробна недостатъчност)

При получаване на Сугамза в комбинация с паклитаксел или доцетаксел

Паклитаксел или доцетаксел се прилагат също като капково вливане във вената (интравенозна инфузия) за около 60 минути. Ако получавате Сугамза в комбинация или с паклитаксел, или с доцетаксел в един и същи ден, първо ще Ви бъде приложен Сугамза.

Количеството на паклитаксел или доцетаксел, което е необходимо, зависи от Вашата телесна повърхност. Вашият лекар или болничният фармацевт ще изчисли Вашата телесна повърхност като измери височината и теглото Ви и ще определи точната доза за Вас.

Препоръчителната доза паклитаксел е 80 mg на всеки квадратен метър (m²) телесна повърхност веднъж на всяка седмица за 3 седмици, последвано от 1 седмица без лечение.

Препоръчителната доза доцетаксел е 75 mg на всеки квадратен метър (m²) телесна повърхност веднъж на всеки 3 седмици. Ако Вашият произход е от Източна Азия, може да получите намалена начална доза на доцетаксел от 60 mg на всеки квадратен метър (m²) телесна повърхност веднъж на всеки 3 седмици.

Преди да бъде приложена всяка инфузия на паклитаксел, ще Ви бъдат направени кръвни изследвания, за да се провери, че кръвните Ви клетки са достатъчно висок брой и, че Вашият черен дроб функционира добре.

Прочетете листовката на паклитаксел или доцетаксел за допълнителна информация.

При получаване на Cytamza в комбинация със схемата FOLFIRI

FOLFIRI химиотерапията се прилага посредством интравенозна инфузия след приключването на инфузията на Cytamza. Моля, прочетете листовката за другите лекарства, които са част от Вашето лечение, за да видите, дали те са подходящи за Вас. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако има някакви причини, поради които Вие не можете да използвате тези лекарства.

При получаване на Cytamza в комбинация с ерлотиниб

Моля, прочетете листовката на ерлотиниб за информация относно ерлотиниб, за да видите, дали той е подходящ за Вас. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако има някакви причини, поради които не можете да използвате ерлотиниб.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар **незабавно**, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции, които са наблюдавани по време на лечение с Cytamza (вижте също **Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложен Cytamza**):

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- **пробив в стената на червата:** това е пробив, който се образува в стомаха, тънките или дебелите черва. Симптомите включват силна болка в корема, повръщане, температура или втрисане.
- **тежко кървене в червата:** симптомите може да включват прекомерна умора, слабост, замаяност или промени в цвета на изпражненията.
- **кръвни съсиреци в артериите:** кръвните съсиреци (тромби) в артериите може да причинят инфаркт или инсулт. Симптомите на инфаркт може да включват болка в гърдите или тежест в гърдите. Симптомите на инсулт може да включват внезапно изтръпване или слабост в ръката, крака и лицето, чувство за обърканост, затруднение при говорене или разбиране на другите, внезапно затруднение при ходене или загуба на равновесие или координация, или внезапно замаяване.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- **състояние на мозъка**, наречено синдром на обратима задна енцефалопатия: симптомите може да включват припадъци (гърчове), главоболие, гадене, повръщане, слепота или намалено ниво на съзнанието със или без повишено кръвно налягане.

Кажете на Вашия лекар, ако получите някоя от следните други нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- чувство за умора или слабост
- нисък брой на белите кръвни клетки (може да повиши риска от инфекция)
- инфекции
- диария
- косопад
- кръвене от носа
- възпаление на лигавицата на устата
- високо кръвно налягане
- намаляване на броя на червените кръвни клетки, което може да причини бледност на кожата
- подуване на ръцете, стъпалата и краката поради задръжка на течности
- нисък брой на тромбоцитите (кървни клетки, които помагат кръвта да се съсирва)
- болка в корема
- белтък в урината (отклонение в резултата от изследване на урината)
- главоболие
- възпаление на лигавиците, например на храносмилателната система и на дихателните пътища

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- температура, съпроводена с нисък брой на белите кръвни клетки
- ниски нива на белтък, наречен албумин, в кръвта
- реакции, свързани с инфузията
- обрив
- зачервяване, оток, изтръпване/мравучкане или болка и/или белене на кожата на ръцете и/или краката (наречено синдром ръка-крак)
- дрезгав глас
- кръвене в белия дроб
- ниски нива на натрий в кръвта (хипонатриемия), което може да причини умора и обърканост или потрепване на мускулите
- кръвене от венците
- обърканост и/или дезориентация при пациенти с хронични чернодробни проблеми
- запушване на червата; признаците може да включват запек и болка в корема
- намалена функция на щитовидната жлеза, която може да е причина за умора или повишаване на теглото (хипотиреоидизъм)
- необичайно разрастване на кръвоносни съдове
- сериозна инфекция (сепсис)
- ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия), което може да причини мускулна слабост, спазми или нарушения на сърдечния ритъм

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- сърдечно заболяване, при което сърдечният мускул не изпомпва кръвта, както е необходимо, причинявайки задух и подуване на краката и стъпалата

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- необичайно кръвосъсирване в малките кръвоносни съдове

Честота: „неизвестна“ (честотата не може да се изчисли от наличните данни):

- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции).

Сугамза може да причини промени в резултатите от лабораторните изследвания. От изброените по-горе нежелани реакции това са: нисък брой на белите кръвни клетки; нисък брой на тромбоцитите; ниски нива на албумин, калий или натрий; наличие на белтък в урината.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Сугамза

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Инфузионният разтвор да не се замразява или разклаща. Не прилагайте разтвора, ако забележите някакви частици или промяна в цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Сугамза

- Активното вещество е рамуцирумаб. Един ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 10 mg рамуцирумаб.
- Всеки флакон от 10 ml съдържа 100 mg рамуцирумаб.
- Всеки флакон от 50 ml съдържа 500 mg рамуцирумаб.

Другите съставки са хистидин, хистидинов монохидрохлорид, натриев хлорид, глицин (E640), полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции (вижте точка 2 „Сугамза съдържа натрий” и „Сугамза съдържа полисорбат”).

Как изглежда Сугамза и какво съдържа опаковката

Концентратът за инфузионен разтвор (наречен стерил концентрат) е бистър до леко опалесцентен и безцветен до бледожълт разтвор в стъклен флакон с гумена запушалка.

Сугамза се предлага в опаковки от:

- 1 флакон от 10 ml
- 2 флакона от 10 ml
- 1 флакон от 50 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Нидерландия

Производител

Lilly, S.A.

Avda de la Industria, 30

Alcobendas

28108 Madrid

Испания

Lilly France Fegersheim

2 rue du Colonel Lilly

67640 Fegersheim

Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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 (0) 22 440 33 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Не разклащайте флакона.

Пригответе инфузионния разтвор като използвате асептична техника, за да гарантирате стерилност на приготвения разтвор.

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба. Разгледайте внимателно съдържанието на флаконите за видими частици и промяна в цвета (концентратът за инфузионен разтвор трябва да е бистър до леко опалесцентен и безцветен до бледожълт, без видими частици) преди разреждане. Ако се установи наличие на частици или промяна в цвета, изхвърлете флакона.

Изчислете дозата и обема на рамуцирумаб, които са необходими за приготвяне на инфузионния разтвор. Флаконите съдържат или 100 mg, или 500 mg като 10 mg/ml разтвор на рамуцирумаб. Като разреждател използвайте само инжекционен разтвор на натриев хлорид от 9 mg/ml (0,9 %).

В случай на използване на предварително напълнен инфузионен сак

Въз основа на изчисления обем на рамуцирумаб, отстранете съответния обем инжекционен разтвор на натриев хлорид от 9 mg/ml (0,9 %) от предварително напълнения сак от 250 ml за интравенозно приложение. Прехвърлете асептично изчисления обем на рамуцирумаб в сака за интравенозно приложение. Крайният общ обем в сака трябва да е 250 ml. Сакът трябва внимателно да се преобърне, за да се гарантира адекватно смесване. Инфузионният разтвор **ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА ИЛИ РАЗКЛАЩА**. **ДА НЕ** се разрежда с други разтвори или влива едновременно с други електролити или лекарствени продукти.

В случай на използване на празен инфузионен сак

Прехвърлете асептично изчисления обем на рамуцирумаб в празния сак за интравенозно приложение. Добавете в сака достатъчно количество инжекционен разтвор на натриев хлорид от 9 mg/ml (0,9%), за да пригответе общия обем от 250 ml. Сакът трябва внимателно да се преобърне, за да се гарантира адекватно смесване. Инфузионният разтвор **ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА ИЛИ РАЗКЛАЩА**. **ДА НЕ** се разрежда с други разтвори или влива едновременно с други електролити или лекарствени продукти.

След разреждане и подготовка лекарството трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът за използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2 °C до 8 °C.

Преди да се прилагат лекарствени продукти за парентерално приложение трябва да се огледат внимателно за видими частици. Ако се установи наличие на частици, изхвърлете инфузионния разтвор.

Изхвърлете всяка неизползвана част от рамуцирумаб, която е останала във флакона, тъй като продуктът не съдържа антимикробни консерванти.

Приложете посредством инфузионна помпа. За инфузията трябва да се използва отделна инфузионна система с протеин-съхраняващ 0,22-микронен филтър, а в края на инфузията системата трябва да се промие с инжекционен разтвор на натриев хлорид от 9 mg/ml (0,9 %).

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят съгласно местните изисквания.