

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cyramza 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2 MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 10 mg ramucirumabot tartalmaz milliliterenként.

A 10 ml-es injekciós üveg 100 mg ramucirumabot tartalmaz.

Az 50 ml-es injekciós üveg 500 mg ramucirumabot tartalmaz.

A ramucirumab egy humán IgG1 monoklonális antitest, melynek előállítása rekombináns DNS technológiával, egérsejtekből (NS0) történik.

Ismert hatású segédanyag:

A 10 ml-es injekciós üveg megközelítőleg 17 mg nátriumot tartalmaz.

Az 50 ml-es injekciós üveg megközelítőleg 85 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

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

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

A Cyramza docetaxellel kombinálva lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a betegség platina-alapú kemoterápiát követően progrediál.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Gyomorcarcinoma és a gastrooesophagealis junctio (GEJ) adenocarcinomája

Paklitaxellel kombinációban alkalmazott Cyramza

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

1. táblázat: Az egyes paklitaxel infúziók előtt teljesítendő kritériumok

	Kritériumok
Neutrophil granulocyták	1. nap: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 8. és 15. nap: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Thrombocytá	1. nap: $\geq 100 \times 10^9/l$ 8. és 15. nap: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubin	a normálérték felső határának (ULN) $\leq 1,5$ -szerese
Aszpartát-aminotranszferáz (AST, ill. GOT) / Alanin-aminotranszferáz (ALT, ill. GPT)	Nincs májártét: ALT(GPT)/AST(GOT) $\leq 3 \times$ ULN Májártét esetén: ALT(GPT)/AST(GOT) $\leq 5 \times$ ULN

Monoterápiaként alkalmazott Cyramza

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

Colorectalis carcinoma

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

2. táblázat: A FOLFIRI alkalmazása előtt teljesítendő kritériumok

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC)

A ramucirumab ajánlott adagja egy 21 napos ciklus 1. napján 10 mg/ttkg, a docetaxel infúzió beadása előtt. A docetaxel ajánlott adagja egy 21 napos ciklus 1. napján 75 mg/m² intravénás infúzióként, kb.

60 perc alatt beadva. Kelet-ázsiai betegek esetében megfontolandó egy csökkentett, 60 mg/ m²-es kezdő docetaxel dózis alkalmazása a 21 napos ciklus első 1. napján. A részletes adagolási információkat lásd a docetaxel alkalmazási előírásában.

A kezelés időtartama

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

Premedikáció

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

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

Ramucirumab adagolási módosításai

Infúziós reakciók

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

Magas vérnyomás

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

Proteinuria

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

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

3. táblázat: A ramucirumab dózisának csökkentése proteinuria miatt

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

Elektív műtét vagy sebgyógyulási zavar

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

A ramucirumab-kezelést végleg abba kell hagyni a következő esetekben:

súlyos artériás thromboembóliás esemény (lásd 4.4 pont).

gastrointestinalis perforatio (lásd a 4.4 pont).

súlyos vérzés: NCI CTCAE szerinti 3. vagy 4. fokú vérzés (lásd 4.4 pont).

spontán sipolyképződés (lásd 4.4 pont).

A paklitaxel adagjának módosításai

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

A FOLFIRI adagjának módosításai

A FOLFIRI egyes összetevői adagjának csökkentése specifikus toxicitás előfordulása esetén lehet indokolt. A FOLFIRI egyes összetevőinek dózismódosítása egymástól függetlenül kell, hogy történjen a 4. táblázat szerint. Az 5. táblázat a FOLFIRI egyes összetevői adagolásának elhalasztása vagy dóziscsökkentése esetére ad útmutatót a következő ciklusra, az adott specifikus mellékhatások súlyossága függvényében.

4. táblázat: A FOLFIRI dózisának csökkentése

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

^a 5-FU = 5-fluorouracil

5. táblázat: A FOLFIRI összetevőinek dózismódosítása különböző mellékhatások esetén

Mellékhatás	NCI CTCAE fokozati skála	Dózismódosítás a ciklus első napján a mellékhatás következtében
Hasmenés	2	Ha a hasmenés 1. fokúra vagy az alá csökkent, az 5-FU adagja 1 dózisszinttel csökkentendő. Ismétlődő 2. fokú hasmenés esetén az 5-FU és az irinotekán adagja egyaránt 1 dózisszinttel csökkentendő.
	3	Ha a hasmenés 1. fokúra vagy az alá csökkent, az 5-FU és az irinotekán adagja egyaránt 1 dózisszinttel csökkentendő.
	4	Ha a hasmenés 1. fokúra vagy az alá csökkent, az 5-FU és az irinotekán adagja egyaránt 2 dózisszinttel csökkentendő. Ha a 4. fokú hasmenés nem csökken 1. vagy annál kisebb fokúra, az 5-FU és az irinotekán adagolását fel kell függeszteni az 1. vagy annál kisebb fok eléréséig, de legfeljebb 28 napig*.

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

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

A docetaxel adagjának módosításai

A docetaxel adagjának csökkentése a betegnél észlelt toxicitás súlyossága alapján történhet. Azoknál a betegeknél, akiknél vagy lázas neutropenia, egy hétnél hosszabb ideig fennálló 500 sejt/mm³ alatti neutrophilszám, súlyos vagy halmozottan jelentkező bőrreakciók, vagy más 3. vagy 4. fokú nem hematológiai toxicitás fordul elő a docetaxellel végzett kezelés során, a kezelést a toxicitás megszűnéséig fel kell függeszteni. Javasolt a docetaxel adagját az összes további ciklus során 10 mg/m²-rel csökkenteni. Amennyiben a toxicitás fennmarad vagy ismét jelentkezik, egy második 15 mg/m²-es dóziscsökkentés is javasolt. Ebben az esetben a 60 mg/m²-es kezdő dózissal kezelt kelet-ázsiai betegeknél a docetaxel-kezelést meg kell szakítani (lásd „Adagolás”).

Speciális betegcsoportok

Idős betegek

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

Vesekárosodásban szenvedő betegek

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

Májkárosodásban szenvedő betegek

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

Gyermekek és serdülők

A Cyramza biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők (18 év alattiak) esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

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

Az alkalmazás módja

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Artériás thromboemboliás események

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

Gastrointestinalis perforatio

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

Súlyos vérzés

A ramucirumab antiangiogén terápia, és fokozhatja a súlyos vérzés kockázatát. A ramucirumabot végleg abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokú vérzést észlelnek (lásd 4.2 pont). A vérképet és az alvadási paramétereket ellenőrizni kell azoknál a betegeknél, akik vérzésre hajlamosító betegségben szenvednek, akik antikoaguláns kezelésben részesülnek vagy egyidejűleg egyéb olyan gyógyszert szednek, amely fokozza a vérzés kockázatát.

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

Pulmonalis haemorrhagia NSCLC-ben

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

Infúziós reakciók

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

Magas vérnyomás

Nagyobb gyakorisággal jelentettek súlyos hypertoniát a ramucirumab-kezelést kapó betegeknél a placebohoz képest. A legtöbb esetben a magas vérnyomás kezelhető volt a szokásos antihypertensív kezeléssel. Kizárták azokat a betegeket a vizsgálatokból, akiknek kontrollálhatatlan hypertóniájuk volt: ilyen betegeknél a ramucirumab-kezelést nem szabad elkezdeni az előzetesen fennálló magas vérnyomás rendezéséig. A ramucirumabbal kezelt betegek vérnyomását ellenőrizni kell. Súlyos hypertonia esetén a ramucirumabot a vérnyomás gyógyszeres rendezéséig átmenetileg fel kell

függeszteni. A ramucirumab adását végleg be kell fejezni, ha klinikailag jelentős hypertonia antihypertensív kezeléssel nem kontrollálható (lásd 4.2 pont).

Sebgyógyulási zavar

A ramucirumab hatását nem vizsgálták súlyos vagy nem gyógyuló sebbel kezelt betegeknél. Egy állatkísérletben a ramucirumab nem akadályozta a sebgyógyulást. Mivel azonban a ramucirumab antiangiogén hatású, és kedvezőtlenül befolyásolhatja a sebgyógyulást, a ramucirumab-kezelést legalább 4 héttel a tervezett műtét előtt fel kell függeszteni. A sebészi beavatkozást követően a ramucirumab ismételt adásáról az alapján kell dönteni, hogy klinikailag megfelelő-e a sebgyógyulás. Ha a betegnél szövődményes a sebgyógyulás a kezelés ideje alatt, akkor a seb teljes gyógyulásáig meg kell szakítani a ramucirumab-kezelést (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A ramucirumab fokozott óvatossággal adható súlyos májcirrhosisban (Child-Pugh B vagy C stádium), encephalopathiával komplikált májcirrhosis, cirrhosis okozta, klinikailag jelentős ascites vagy hepatorenalis szindróma esetén. Ezeknél a betegeknél a ramucirumab kizárólag akkor adható, ha a kezelés lehetséges előnyei felülmúlják a progresszív májelégtelenség lehetséges kockázatát.

Sipoly

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

Proteinuria

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

Stomatitis

A stomatitis emelkedett előfordulási gyakoriságát jelentették azoknál a betegeknél, akik a ramucirumabot kemoterápiával kombinálva kapták, összehasonlítva a placebo plusz kemoterápia kombinációval kezelt betegekkel. A stomatitis előfordulása esetén azonnali tüneti kezelés alkalmazása szükséges.

Vesekárosodás

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

Nátriumszegény étrend

A 10 ml-es injekciós üveg körülbelül 17 mg nátriumot, az 50 ml-es injekciós üveg körülbelül 85 mg nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

NSCLC-ben szenvedő idős betegek

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / Fogamzásgátlás nőknél

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

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

Terhesség

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

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ramucirumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejbe történő kiválasztódás és a szájon keresztüli felszívódás várhatóan alacsony. Mivel az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni, a Cyramza-kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 3 hónapig fel kell függeszteni a szoptatást.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

- Gastrointestinalis perforatio (lásd 4.4 pont).
- Súlyos gastrointestinalis vérzés (lásd 4.4 pont).
- Artériás thromboemboliás események (lásd 4.4 pont).

A leggyakoribb mellékhatások a ramucirumab-kezelésben részesülő betegeknél a következők: neutropenia, fáradtság/gyengeség, leukopenia, orrvérzés, hasmenés és stomatitis.

A mellékhatások táblázatos listája

A gyógyszer mellékhatások, melyeket előrehaladott gyomorcarcinomában, metasztatizáló colorectalis carcinomában, illetve NSCLC-ben szenvedő betegeknél jelentettek, a MedDRA szervrendszerek szerinti osztályozás, a gyakoriság és a súlyosság alapján kerülnek felsorolásra. A gyakoriság osztályozása a következő megállapodás szerint történt:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

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

Gyomorcarcinoma

Paklitaxellel kombinációban alkalmazott ramucirumab

A következő táblázatban felsorolt mellékhatások gyakorisága és súlyossága a III. fázisú RAINBOW-vizsgálat eredményein alapul, mely során előrehaladott gyomorcarcinomában szenvedő felnőtt betegeket ramucirumab-paklitaxel kombinációs kezelésre vagy placebo és paklitaxel-kezelésre randomizáltak.

6. táblázat: A RAINBOW-vizsgálatban ramucirumab-kezelésben részesülő betegek $\geq 5\%$ -ánál jelentett mellékhatások

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatás	Cyramza és paklitaxel (n = 327)		Placebo és paklitaxel (n = 329)	
			Összes toxicitás (%)	≥ 3 . fokú toxicitás (%)	Összes toxicitás (%)	≥ 3 . fokú toxicitás (%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutropenia	54,4	40,7	31,0	18,8
	Nagyon gyakori	Leukopenia	33,9	17,4	21,0	6,7
	Nagyon gyakori	Thrombocytopenia	13,1	1,5	6,1	1,8
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypalbuminaemia	11,0	1,2	4,9	0,9
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Magas vérnyomás ^a	25,1	14,7	5,8	2,7
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Orrvérzés	30,6	0,0	7,0	0,0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Gastrointestinalis vérzéses események ^b	10,1	3,7	6,1	1,5
	Nagyon gyakori	Stomatitis	19,6	0,6	7,3	0,6
	Nagyon gyakori	Hasmenés	32,4	3,7	23,1	1,5
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Proteinuria	16,8	1,2	6,1	0,0
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradékonyság/gyengeség	56,9	11,9	43,8	5,5
	Nagyon gyakori	Végtagduzzanat	25,1	1,5	13,7	0,6

^a Beleértve a hypertensiv cardiomyopathiát is.

^b MedDRA preferált kifejezések: végbélitáji vérzés, véres hasmenés, gyomorvérzés, gastrointestinalis vérzés, haematemesis, haematochesia, aranyeres vérzés, Mallory-Weiss szindróma, szurokséklet, nyelőcsővérzés, rectalis vérzés és felső gastrointestinalis vérzés.

A RAINBOW-vizsgálatban a ramucirumab és paklitaxel kombinációs kezelést kapó betegek $\geq 1\%$ - $< 5\%$ -ánál jelentett, klinikailag releváns mellékhatások a következők voltak: gastrointestinalis perforatio (1,2% ramucirumab és paklitaxel vs. 0,3% placebo és paklitaxel) és szepszis (3,1% ramucirumab és paklitaxel vs. 1,8% placebo és paklitaxel).

Monoterápiaként alkalmazott ramucirumab

A következő táblázatban felsorolt mellékhatások gyakorisága és súlyossága a III. fázisú REGARD-vizsgálat eredményein alapul, mely során előrehaladott gyomorcarcinómában szenvedő felnőtt betegeket ramucirumab monoterápia és legjobb szupportív terápia (Best Supportive Care, BSC) vagy placebo és BSC karba randomizáltak.

7. táblázat: A REGARD-vizsgálatban ramucirumab-kezelésben részesülő betegek $\geq 5\%$ -ánál jelentett mellékhatások

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatás ^{a,b}	Cyramza (n = 236)		Placebo (n = 115)	
			Összes toxicitás ^c (%)	3-4. fokú toxicitás (%)	Összes toxicitás (%)	3-4. fokú toxicitás (%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hypokalaemia ^d	5,9	2,1	5,2	0,9
	Gyakori	Hyponatraemia	5,5	3,4	1,7	0,9
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás	9,3	0	3,5	0
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Magas vérnyomás ^e	16,1	7,6	7,8	2,6
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom ^f	28,8	5,9	27,8	2,6
	Nagyon gyakori	Hasmenés	14,4	0,8	8,7	1,7

^a MedDRA preferált kifejezés (15.0 verzió)

^b 5. fokú gyógyszer mellékhatás nem jelentkezett a Cyramza adásakor. 4. fokú gyógyszer mellékhatásként egy esetben hypokalaemia és egy esetben hyponatraemia fordult elő.

^c Olvassa el az NCI CTCAE kritériumait (4.0 verzió) a toxicitás egyes fokait illetően.

^d MedDRA preferált kifejezések: csökkent káliumszint és hypokalaemia.

^e MedDRA preferált kifejezések: magas vérnyomás és hypertonia.

^f MedDRA preferált kifejezések: hasi fájdalom, alhasi fájdalom, felhasi fájdalom és májtájék körüli fájdalom.

A REGARD-vizsgálatban ramucirumab-kezelésben részesülő betegek $\geq 1\%$ - $< 5\%$ -ánál jelentett klinikailag releváns mellékhatások: neutropenia, artériás thromboemboliás események (lásd 4.2 és 4.4 pont), bélelzáródás, orrvérzés és bőrkiütés.

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

Colorectalis carcinoma

FOLFIRI-vel kombinációban alkalmazott ramucirumab

A következő táblázatban felsorolt mellékhatások gyakorisága és súlyossága a III. fázisú RAISE-vizsgálat eredményein alapul, amelyben metasztatizáló colorectalis carcinómában szenvedő felnőtt betegeket ramucirumab és FOLFIRI kombinációs kezelésre vagy placebo és FOLFIRI-kezelésre randomizáltak.

8. táblázat: A RAISE-vizsgálatban ramucirumab-kezelésben részesülő betegek $\geq 5\%$ -ánál jelentett mellékhatások

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatás	Cyramza és FOLFIRI (n = 529)		Placebo és FOLFIRI (n = 528)	
			Összes toxicitás (%)	≥ 3 . fokú toxicitás (%)	Összes toxicitás (%)	≥ 3 . fokú toxicitás (%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutropenia	58,8	38,4	45,6	23,3
	Nagyon gyakori	Thrombocytopenia	28,4	3,0	13,6	0,8
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hypalbuminaemia	5,9	1,1	1,9	0,0
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Magas vérnyomás	26,1	11,2	8,5	2,8
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Orrvérzés	33,5	0,0	15,0	0,0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Gastrointestinalis vérzéses események	12,3	1,9	6,8	1,1
	Nagyon gyakori	Stomatitis	30,8	3,8	20,8	2,3
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Proteinuria ^a	17,0	3,0	4,5	0,2
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Tenyér-talp erthyrodysaesthesia szindróma	12,9	1,1	5,5	0,4
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Végtagduzzanat	20,4	0,2	9,1	0,0

^a Beleértve a nephrosis szindróma eseteket is.

A RAISE-vizsgálatban ramucirumab és FOLFIRI kombinációs kezelésben részesülő betegek $\geq 1\%$ - $< 5\%$ -ánál jelentett, klinikailag jelentős mellékhatások: gastrointestinalis perforatio (1,7% a ramucirumab és FOLFIRI-csoportban, 0,6% a placebo és FOLFIRI-csoportban).

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC)

Docetaxellel kombinációban alkalmazott ramucirumab

A következő táblázatban felsorolt mellékhatások gyakorisága és súlyossága a III. fázisú REVEL-vizsgálat eredményein alapul, mely során NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegeket ramucirumab- és docetaxel kombinációs kezelésre vagy placebo- és docetaxel-kezelésre randomizáltak.

9. táblázat: A REVEL-vizsgálatban ramucirumab-kezelésben részesülő betegek $\geq 5\%$ -ánál jelentett mellékhatások

Szervrendszer osztály	Gyakoriság	Mellékhatás	Cyramza és docetaxel (n = 627)		Placebo és docetaxel (n = 618)	
			Összes toxicitás (%)	3-4. fokú toxicitás (%)	Összes toxicitás (%)	3-4. fokú toxicitás (%)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Lázás neutropenia	15,9	15,9	10,0	10,0
	Nagyon gyakori	Neutropenia	55,0	48,8	46,0	39,8
	Nagyon gyakori	Thrombocytopenia	13,4	2,9	5,2	0,6
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Magas vérnyomás	10,8	5,6	4,9	2,1
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Orrvérzés	18,5	0,3	6,5	0,2
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Stomatitis	23,3	4,3	12,9	1,6
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradékonyság / gyengeség	54,7	14,0	50,0	10,5
	Nagyon gyakori	Nyálkahártyagyulladás	16,1	2,9	7,0	0,5
	Nagyon gyakori	Végtagduzzanat	16,3	0	8,6	0,3

A REVEL-vizsgálatban ramucirumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegek $\geq 1\%$ - $< 5\%$ -ánál jelentett, klinikailag jelentős mellékhatások: hyponatraemia (4,8% ramucirumab és docetaxel vs. 2,4% placebo és docetaxel), proteinuria (3,3% ramucirumab és docetaxel vs. 0,8% placebo és docetaxel) és gastrointestinalis perforatio (1% ramucirumab és docetaxel vs. 0,3% placebo és docetaxel).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoklonális antitestek; ATC kód: L01XC21.

Hatásmechanizmus

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Gyomorcarcinoma

RAINBOW-vizsgálat

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

A vizsgálatba randomizált betegek többsége (75%) előzően platina és fluoropirimidin kombinációs kezelést kapott antraciklin nélkül. A többi beteg (25%) előzően platina és fluoropirimidin kombinációs kezelésben részesült antraciklinnel. A betegek kétharmadánál már az elsővonalbeli kezelés során a betegség progresszióját észlelték (66,8%). A betegek kiindulási demográfiai paraméterei és a betegség jellemzői általában egyenlően oszlottak meg a két kar között: a medián életkor 61 év volt; a betegek 71%-a férfi volt; 66%-uk fehér bőrű, 35%-uk ázsiai volt; az ECOG PS a betegek 39%-ánál 0, 61%-uknál 1 volt; a betegek 81%-ának mérhető betegsége volt; a gyomorcarcinoma 79%-ban, a GEJ adenocarcinoma 21%-ban fordult elő. A betegek többségénél (76%) a betegség progresszióját

észlelték az elsővonalbeli kezelés megkezdésétől számított 6 hónapon belül. A terápia medián időtartama a Cyramza-paklitaxel kombinációval kezelt betegeknél 19 hét, a placebo-paklitaxel kombináció esetén 12 hét volt. A Cyramza medián relatív dózis intenzitása 98,6% volt, a placeboé 99,6%. A paklitaxel medián relatív dózis intenzitása a Cyramza-paklitaxel karon 87,7% és a placebo-paklitaxel karon 93,2% volt. A betegek hasonló arányban szakították meg a kezelést nemkívánatos események miatt: a Cyramza-paklitaxellel kezelt betegek 12%-a, szemben a placebo-paklitaxellel kezelt 11%-ával. A megszakítást követően szisztémás daganatellenes kezelésben a Cyramza-paklitaxelt kapó betegek 47,9%-a, és a placebo-paklitaxelt kapók 46,0%-a részesült.

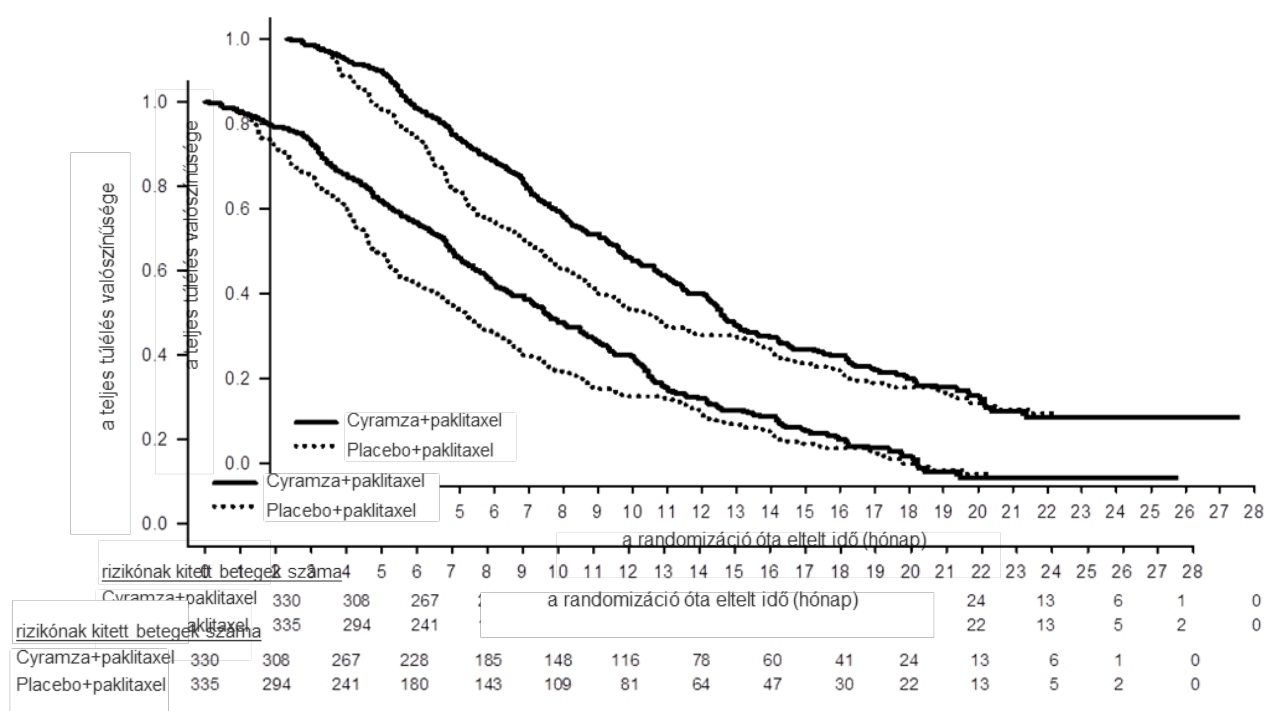
A teljes túlélés statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza-paklitaxelt kapó betegeknél a placebo-paklitaxelt kapó betegekhez képest (HR: 0,807; 95%-os CI: 0,678 - 0,962; p=0,0169). A medián túlélés 2,3 hónappal volt hosszabb a Cyramza-paklitaxel kombinációs karon: a Cyramza-paklitaxel karon 9,63 hónap, a placebo-paklitaxel karon 7,36 hónap volt. A progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza-paklitaxelt kapó betegeknél a placebo-paklitaxelt kapó betegekhez képest (relatív hazard [HR]: 0,635; 95%-os CI: 0,536 - 0,752; p<0,0001). A medián PFS 1,5 hónappal volt hosszabb a Cyramza-paklitaxel kombinációs karon: a Cyramza-paklitaxel karon 4,4 hónap, a placebo-paklitaxel karon 2,9 hónap volt. Az objektív válaszarány (ORR – komplett remisszió [CR] + parciális remisszió [PR]) szignifikánsan jobb volt a Cyramza-paklitaxelt kapó betegeknél a placebo-paklitaxelt kapó betegekhez képest (esélyhányados (Odds ratio): 2,140; 95%-os CI: 1,499 - 3,160; p=0,0001). Az ORR a Cyramza-paklitaxel karon 27,9%, a placebo-paklitaxel karon 16,1% volt. Az OS és a PFS javulása konzisztens volt az életkor, a nem és a rassz alapján előre meghatározott alcsoportokban, valamint a legtöbb egyéb, előre meghatározott alcsoportban. A hatásossági eredmények a 10. táblázatban láthatóak.

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

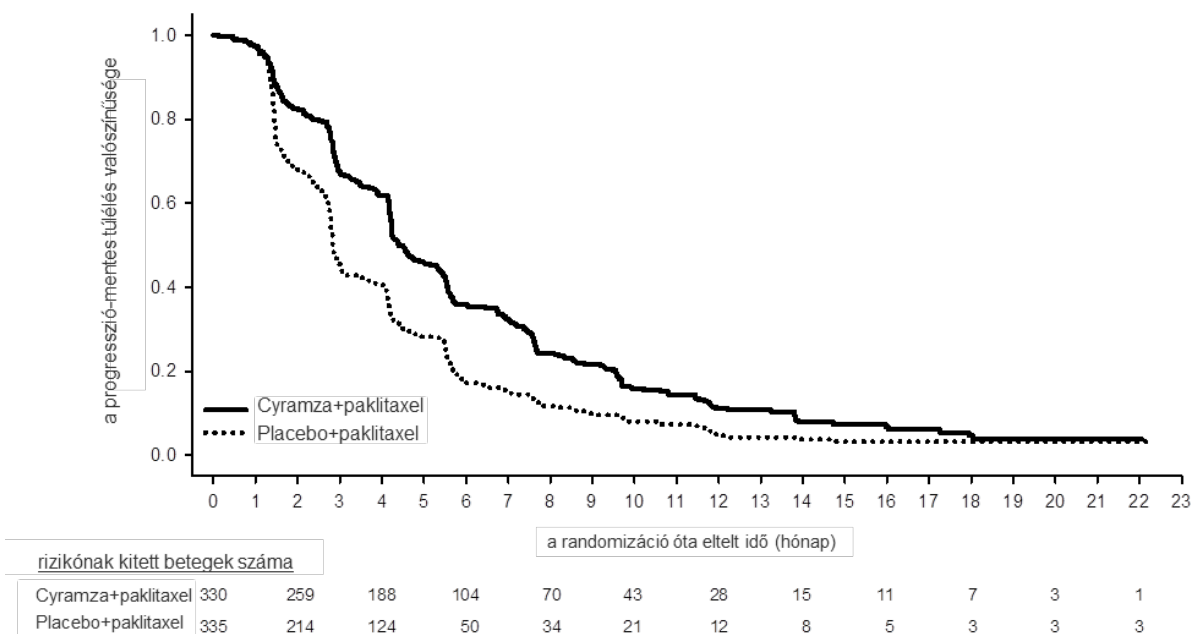
	Cyramza-paklitaxel n =330	Placebo-paklitaxel n =335
Teljes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	9,6 (8,5 - 10,8)	7,4 (6,3 - 8,4)
Relatív hazard (HR) (95%-os CI)	0,807 (0,678 - 0,962)	
Stratifikált lograng p-érték	0,0169	
Progressziómentes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	4,4 (4,2 - 5,3)	2,9 (2,8 -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

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum, CR= teljes remisszió, PR=parciális remisszió, CMH=Cochran-Mantel-Haenszel

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



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



REGARD-vizsgálat

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

utolsó dózisa után, vagy adjuváns terápia alatt vagy 6 hónapon belül az utolsó adagja után, továbbá ECOG PS 0-1. A vizsgálatba történő beválasztáshoz a betegek összbilirubinszintjének $\leq 1,5$ mg/dl-nek, az AST (GOT) és az ALT (GPT) értékének az ULN (normálérték felső határa) legfeljebb háromszorosának, vagy májjáttét esetén legfeljebb ötszörösének kellett lennie.

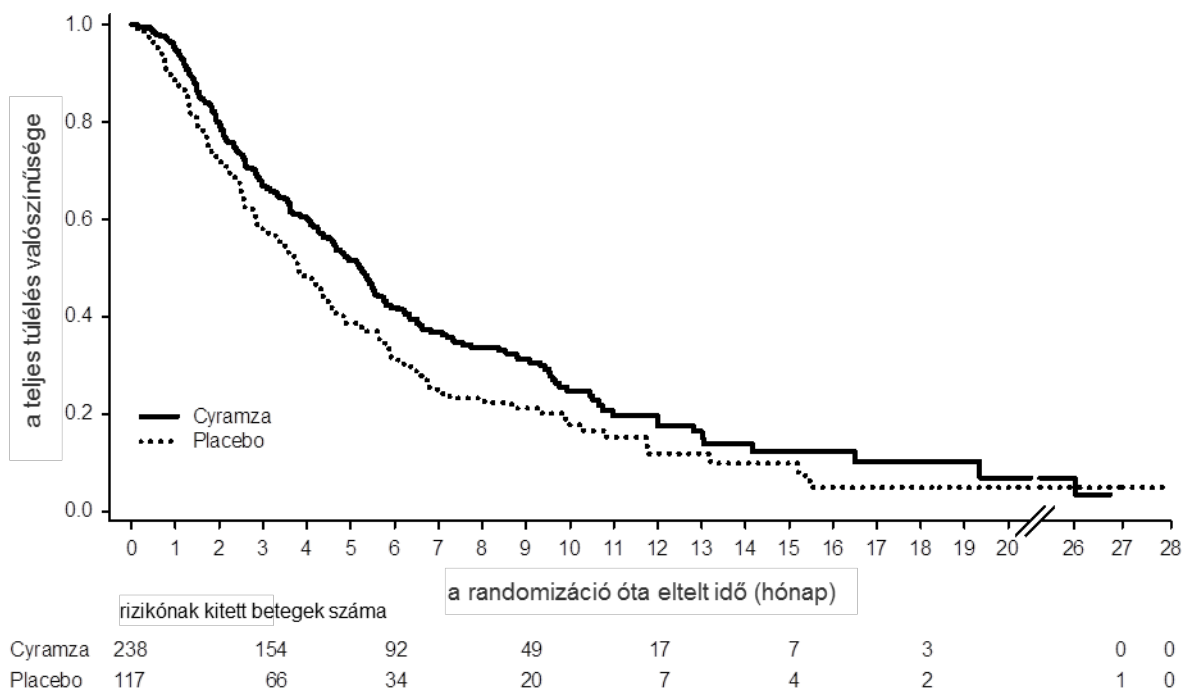
A betegeket 2:1 arányban randomizálták 2 hetente alkalmazott Cyramza 8 mg/ttkg intravénás infúziót (n=238) vagy placebót kapó (n=117) csoportba. A randomizálást az előző 3 hónap során mért testsúlycsökkenés ($\geq 10\%$ vs. $< 10\%$), a földrajzi régió és a primer tumor lokalizációja (gyomor vs. GEJ)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

11. táblázat: A hatásossági adatok összefoglalása – ITT populáció

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

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum

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



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

Colorectalis carcinoma

RAISE-vizsgálat

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

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

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

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

A teljes túlélés statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza és FOLFIRI-kezelésben részesülő betegek esetében, a placebo és FOLFIRI-kezelésben részesült betegekhez képest (HR 0,844; 95%-os CI: 0,730-0,976; p=0,0219). A túlélési idő medián értéke 1,6 hónappal nagyobb volt a Cyramza és FOLFIRI karon: 13,3 hónap, szemben a placebo és FOLFIRI karon mért 11,7 hónappal. A progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza és FOLFIRI-kezelésben részesülő betegek esetében, a placebo és FOLFIRI-kezelésben részesült betegekhez képest (HR 0,793; 95%-os CI: 0,697-0,903; p=0,0005). A progressziómentes túlélés medián értéke 1,2 hónappal nagyobb volt a Cyramza és FOLFIRI karon: 5,7 hónap, szemben a placebo és FOLFIRI karon mért 4,5 hónappal. A hatásossági eredmények a 12. táblázatban, illetve a 4. és 5. ábrán láthatóak.

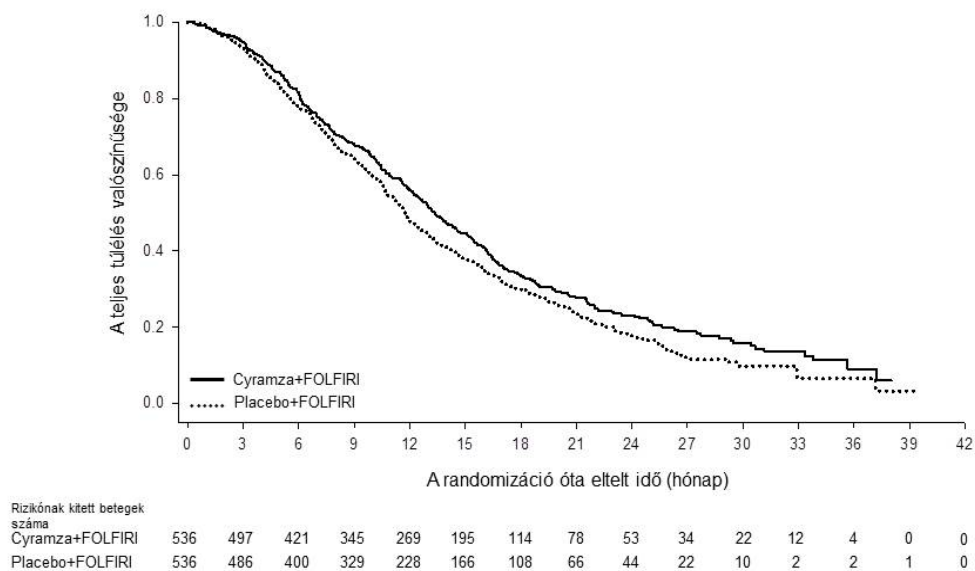
A teljes túlélés (OS) és a progressziómentes túlélés (PFS) stratifikációs faktorok szerinti előre definiált analízist végezték. Az OS relatív házárda 0,82 volt (95%-os CI: 0,67-1,0) a KRAS vad típusú, és 0,89 (95%-os CI: 0,73-1,09) a KRAS mutáns típusú tumor esetén. Az elsővonalbeli kezelés megkezdését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

12. táblázat: A hatásossági adatok összefoglalása – ITT populáció

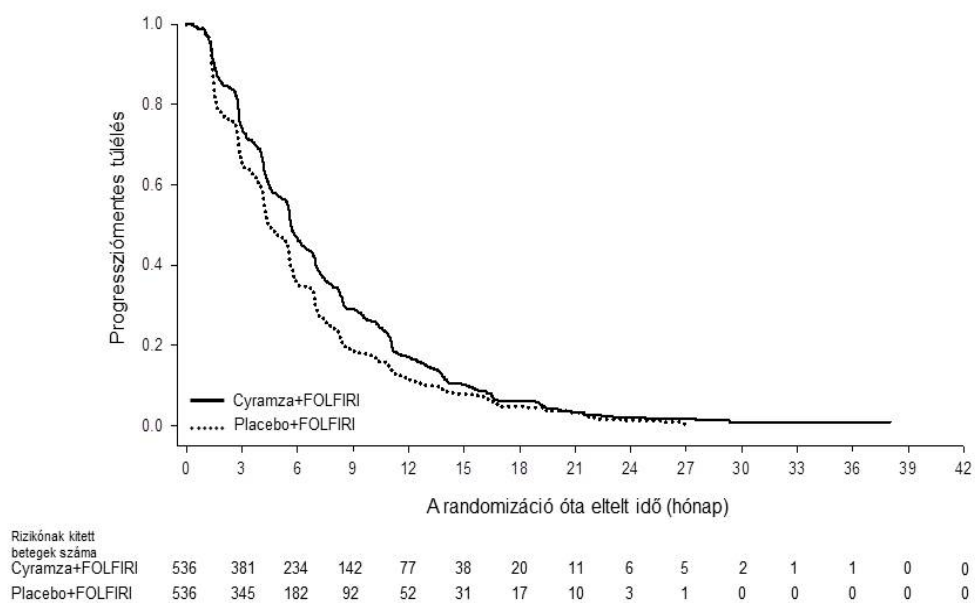
	Cyramza és FOLFIRI n = 536	Placebo és FOLFIRI n = 536
Teljes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Relatív házárd (95%-os CI)	0,84 (0,73; 0,98)	
Stratifikált lograng p-érték	0,022	
Progressziómentes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	5,7 (5,5, 6,2)	4,5 (4,2, 5,4)
Relatív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

Rövidítések: CI = konfidencia intervallum

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



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



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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC)

REVEL-vizsgálat

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

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

A teljes túlélés (OS) statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza és docetaxel-kezelésben részesülő betegek esetében, a placebo és docetaxel-kezelésben részesülőkhöz képest (HR 0,857; 95%-os CI: 0,751-0,979; p=0,024). A túlélési idő medián értéke 1,4 hónappal nagyobb volt a Cyramza és docetaxel karon: 10,5 hónap, szemben a placebo és docetaxel karon mért 9,1 hónappal. A progressziómentes túlélés (PFS) statisztikailag szignifikánsan jobb volt a Cyramza és docetaxel-kezelésben részesülő betegek esetében, a placebo és docetaxel-kezelésben részesülőkhöz képest (HR 0,762; 95%-os CI: 0,677-0,859; p<0,001). A progressziómentes túlélési idő medián értéke 1,5 hónappal nagyobb volt a Cyramza és docetaxel karon: 4,5 hónap, szemben a placebo és docetaxel karon mért 3,0 hónappal. Az objektív válaszarány (ORR) szignifikánsan jobb volt a Cyramza és docetaxel-kezelésben részesülő betegek esetében, a placebo és docetaxel-kezelésben részesülőkhöz képest (22,9% vs. 13,6%, p<0,001). Az elsődleges életminőség (QoL) elemzése hasonló időtartamot mért a rosszabbodásig mindkét karon, minden Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) érték esetében. Konzisztens javulást (ramucirumab és docetaxel vs. placebo és docetaxel) figyeltek meg fontos alcsoportokban mind a PFS, mind az OS tekintetében. A teljes túlélés (OS) alcsoportonkénti eredményei között a következők szerepeltek: nem-laphámsejtes szövettan (HR 0,83; 95%-os

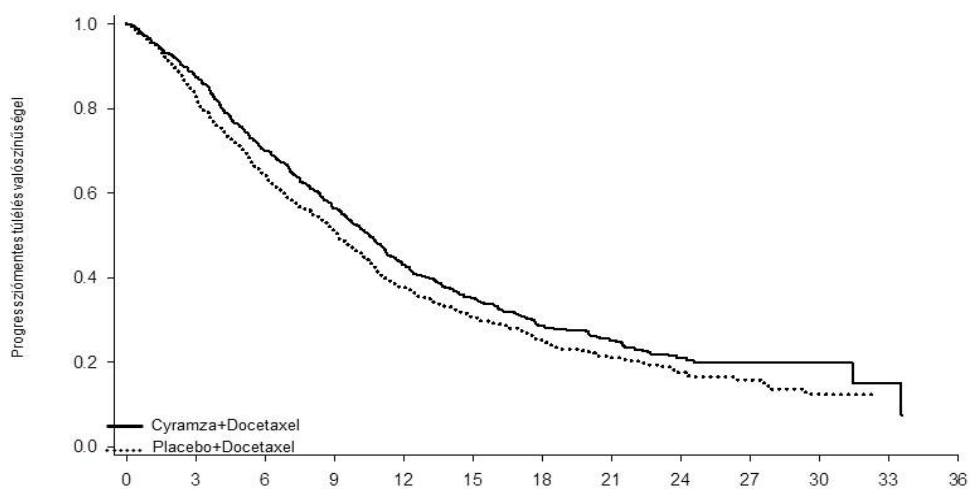
CI: 0,71-0,97; medián OS [mOS]: 11,1-9,7 hónap), illetve laphámsejtes szövettan (HR 0,88; 95%-os CI: 0,69-1,13; mOS: 9,5 vs. 8,2 hónap); korábbi fenntartó kezelésben részesült betegek (HR 0,69; 95%-os CI: 0,51-0,93; mOS: 14,4 vs. 10,4 hónap); az előző kezelés megkezdésétől számított idő <9 hónap (HR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

13. táblázat: A hatásossági adatok összefoglalása – ITT populáció

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

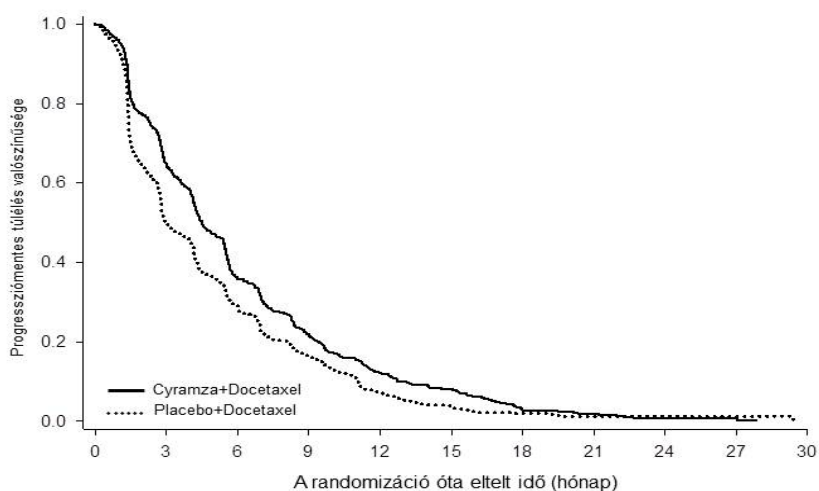
Rövidítések: CI = konfidencia intervallum, CR= teljes remisszió, PR = parciális remisszió, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

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



	A randomizáció óta eltelt idő (hónap)												
Rizikónak kitett betegek száma	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Cyramza+Docetaxel	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
Placebo+Docetaxel	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

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



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

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

Immunogenitás

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

Gyermekek és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A kéthetente alkalmazott 8 mg/ttkg kezeléssel a ramucirumab C_{\min} mértani átlaga 49,5 $\mu\text{g/ml}$ (6,3-228 $\mu\text{g/ml}$ tartományban) és 74,4 $\mu\text{g/ml}$ (13,8-234 $\mu\text{g/ml}$ tartományban) volt a negyedik és a hetedik adag alkalmazása előtt előrehaladott gyomorrákban szenvedő betegek szérumban, amennyiben a ramucirumabot monoterápiaként adták.

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

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

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Elimináció

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

Idő- és dóziszfüggés

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

Idős betegek

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Egyéb speciális betegcsoportok

A PopPK alapján a következő kovariánsok nem befolyásolták a ramucirumab eloszlását: életkor, nem, rassz, testtömeg, albuminszint.

Expozíció-válasz összefüggések

Hatásosság

Az expozíció-válasz elemzések azt igazolták, hogy a ramucirumab hatásossága minden pivotális vizsgálatban korrelációt mutatott a ramucirumab-expozícióval. A hatásosság, amit az OS és a PFS javulásával mértek, összefüggést mutatott a növekvő ramucirumab expozíciós tartománnyal, amit kéthetente adott 8 mg/ttkg, illetve három hetente adott 10 mg/ttkg ramucirumabbal értek el.

Biztonságosság

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

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek állatkísérleteket a ramucirumab lehetséges karcinogenitásának és genotoxicitásának vizsgálatára.

Makákó májmokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokkal a következő célszerveket azonosították: vese (glomerulonephritis), csont (az epiphysis növekedési zóna megvastagodása és

kóros enchondralis csontosodása) és női nemi szervek (a petefészek és a méh csökkent tömege). Minimális fokú gyulladást és/vagy mononukleáris sejtes infiltrációt lehetett látni számos szervben.

Nem végeztek reprodukciós toxicitási vizsgálatokat a ramucirumabbal, azonban az állatmodellek összefüggést mutatnak az angiogenezis, a VEGF és a VEGFR-2 és a női termékenység, az embryofoetalis és a postnatalis fejlődés kritikus lépései között. A ramucirumab hatásmechanizmusa alapján valószínű, hogy a ramucirumab állatoknál gátolja az angiogenezist, és károsan befolyásolja a termékenységet (ovulációt), a placenta és a magzat kialakulását, illetve a postnatalis fejlődést.

A ramucirumab egyszeri adagja nem gátolta a sebgyógyulást majmokban, teljes vastagságú incíziós modellt alkalmazva.

6 GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
3 év.

Hígítást követően

Utasítás szerint elkészítve, a Cynamza infúziós oldat nem tartalmaz antimikrobiális hatású tartósítószerrel.

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozában tárolandó.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

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

1 db 10 ml-es injekciós üveget tartalmazó doboz.

2 db 10 ml-es injekciós üveget tartalmazó doboz.

1 db 50 ml-es injekciós üveget tartalmazó doboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Ne rázza fel az injekciós üveget.

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

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

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

Előretöltött intravénás infúziós tartály alkalmazása esetén

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

Üres intravénás infúziós tartály alkalmazása esetén

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

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

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/957/001-003

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtja a ramucirumab-monoterápiával történő randomizált dóziskereső farmakokinetikai és biztonságossági (14T-MC-JVDB) vizsgálat eredményeit. Ez a II. fázisú vizsgálat fogja értékelni a ramucirumab különböző adagolásainak farmakokinetikáját és biztonságosságát, beleértve a gyomor adenocarcinoma másodvonalbeli kezelésére jóváhagyott, kéthetente 8 mg/kg-nál nagyobb adagokat	2018. április 1. (végső klinikai vizsgálati jelentés és biztonságossági eredmények)
Forgalomba hozatali engedélyt követő hatásossági vizsgálat: a biomarkerek mértéke (VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 és sVEGFR3 szérumszintek, a VEGFR2 IHC, egyéb KRAS, NRAS és BRAF mutációk) és a hatásosság kimenetele (PFS, OS) közötti lehetséges korreláció vizsgálatára a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a RAISE transzlációs vizsgálatban résztvevő populáció biomarker analízis eredményeit. - A VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 és sVEGFR3 plazmaszintek, továbbá a VEGFR2 IHC korrelációjának benyújtási határideje.	15/12/2018

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - 10 ml injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cyramza 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
ramucirumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml koncentrátum 10 mg ramucirumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-monoklorid, nátrium-klorid, glicin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

100 mg/10 ml
1 injekciós üveg
2 injekciós üveg

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem szabad felrészni!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozában tárolandó.

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

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - 50 ml injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cyramza 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
ramucirumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml koncentrátum 10 mg ramucirumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-monoklorid, nátrium-klorid, glicin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

500 mg/50 ml
1 injekciós üveg

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nem szabad felrázni!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozában tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/957/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE - 10 ml injekciós üveg

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

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

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE - 50 ml injekciós üveg

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

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

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 mg/50 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Cyramza 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz ramucirumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

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

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

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

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

2. Tudnivalók a Cyramza alkalmazása előtt

Nem kaphat Cyramza-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

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

- **Vérrög zárja el az ütőereit** („artériás tromboembóliás esemény”): A Cyramza vérrögök kialakulásához vezethet az ütőereiben. Az ütőerekben lévő vérrögök súlyos kórképekhez vezethetnek, beleértve a szívrohamot vagy a szélütést is. A szívroham tünetei lehetnek a mellkasi fájdalom vagy nyomásérzés. A szélütés tünetei közé tartozhatnak a kar, láb és arc hirtelen kialakuló zsibbadása vagy gyengesége, zavartság, a beszéd vagy mások megértésének nehézsége, hirtelen jelentkező járási nehezítettség vagy egyensúly- illetve koordinációs zavar vagy hirtelen jelentkező szédülés. A Cyramza adását végleg leállítják, ha az ütőereiben vérrög képződik.
- **Bélfal átlukadása** („emésztőrendszeri perforáció”): A Cyramza fokozhatja a bélfal átlukadásának a kockázatát. A tünetek közé tartozhat az erős hasi fájdalom, hányinger (hányás), láz vagy hidegrázás. A Cyramza adását végleg leállítják, ha Önnél a bélfal kilyukad.

- **Súlyos vérzés:** A Cynamza fokozhatja a súlyos vérzés kockázatát. A tünetek közé tartozhat az extrém fokú fáradtság, gyengeség, szédülés vagy a széklet színének megváltozása. A Cynamza adását végleg leállítják, ha súlyos vérzést észlel.
- **Infúziós reakciók:** Infúziós reakciók jelentkezhetnek a kezelés során, mivel a Cynamza-t vénás cseppinfúzióként adják (lásd 3. pont). A kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja, hogy jelentkezik-e mellékhatás az infúzió során. A tünetek közé tartozhat a fokozott izomfeszülés, hátfájás, mellkasi fájdalom és/vagy nyomásérzés, hidegrázás, kipirulás, nehézlégzés, sípoló légzés, és a kéz vagy a láb zsibbadása. Súlyos esetekben a légutak szűkülete miatt kialakuló légzési elégtelenség, szapora szívverés és ájulásérzés is lehet a tünet. A Cynamza adását végleg leállítják, ha súlyos infúziós reakciót észlel.
- **Kóros csőszerű összekötetések vagy járatok a testben** (sipolyok - „fisztulák”): A Cynamza fokozza a kóros csőszerű összekötetések vagy járatok kialakulásának kockázatát a testben a belső szervek és a bőr, illetve egyéb szövetek között. A Cynamza adását végleg leállítják, ha Önnél sipoly alakul ki.
- **Kóros vizeletvizsgálati eredmény** (‘fehérjevizelés’): A Cynamza megnövelheti a vizeletben lévő kóros fehérjeszint kialakulásának vagy annak rosszabbodásának kockázatát. Lehetséges, hogy átmenetileg szükségessé válik a Cynamza-kezelés felfüggesztése, amíg a vizelet fehérjeszintje nem csökken, majd alacsonyabb adaggal újra kezdik a kezelést, vagy véglegesen leállítják, ha a vizelet fehérjeszintje nem csökken elégséges mértékben.
- **Szájnyálkahártya-gyulladás** („sztomatitisz”): A Cynamza a kemoterápiával való kombinációban adva megnövelheti a szájnyálkahártya-gyulladás kialakulásának kockázatát. A tünetek közé tartozhat: égő érzés a szájüregben, kifeléyesedés, hólyagképződés vagy duzzanat. Kezelőorvosa kezelést írhat elő a tünetek enyhítésére.
- **Láz vagy fertőzés:** A kezelés során felléphet Önnél 38°C-ot elérő vagy azt meghaladó láz (mivel Önnel a normálnál alacsonyabb fehérvérsejtszáma lehet, ami gyakran előfordul). A tünetek között lehet verejtékezés vagy a fertőzés más jelei, mint például fejfájás, végtagfájdalom vagy étvágycsökkenés. A fertőzés (szepszis) súlyos lehet és halálhoz is vezethet.
- **Idős, tüdőrákos betegek:** Kezelőorvosa gondos mérlegeléssel kiválasztja az Ön számára legmegfelelőbb kezelést.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Cynamza

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

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

Mivel a Cynamza az új erek kialakulását gátolja, csökkenhet annak a valószínűsége, hogy Ön teherbe esik vagy a terhesség megmarad. Károsíthatja meg nem született gyermekét is. Ez a gyógyszer nem alkalmazható terhesség alatt. Ha a Cynamza-kezelés alatt teherbe esik, a kezelőorvosa megbeszéli Önnel, ha a kezelés előnye Önre nézve nagyobb, mint bármilyen lehetséges kockázat a meg nem született gyermekére nézve.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy a Cyramza befolyásolhatja-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha a koncentráció- vagy reakcióképességét befolyásoló tüneteket észlel, javasolt a hatás megszűnéséig a gépjárművezetés vagy a gépkezelés mellőzése.

A Cyramza nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer nátrium-kloridot tartalmaz.

A 10 ml-es injekciós üveg megközelítőleg 17 mg (kevesebb, mint 1 mmol) nátriumot tartalmaz.

Az 50 ml-es injekciós üveg 85 mg (3,7 mmol) nátriumot tartalmaz.

Kontrollált nátrium diétát tartó betegeknek ezt figyelembe kell venni.

3. Hogyan kell alkalmazni a Cyramza-t?

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

Az adagolás és az alkalmazás gyakorisága

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

A Cyramza ajánlott adagja gyomorrák, illetve előrehaladott vastagbél- vagy végbélrák kezelésére 8 mg testtömeg kilogrammonként, 2 hetente egyszer.

A Cyramza ajánlott adagja tüdőrák kezelésére 10 mg testtömeg kilogrammonként, 3 hetente egyszer.

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

Alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

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

Előkészítés (prémedikáció)

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

Az adag módosításai

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

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

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

A Cyramza-kezelést átmenetileg felfüggesztik, ha:

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

A Cyramza-kezelést végleg leállítják, ha:

- az ütőereiben vérrög képződik
- a bélfala kilyukad
- súlyos vérzést észlel
- súlyos infúziós reakciót észlel
- magas vérnyomás alakul ki, amit nem lehet gyógyszeresen kezelni
- egy bizonyos mennyiségnél több fehérjét ürít a vizeletével vagy súlyos vesebetegség (nefrózis szindróma) alakul ki
- kóros csőszerű összekötetések vagy járatok alakulnak ki a testében a belső szervek és a bőr, illetve egyéb szövetek között (sipoly).

Ha a Cyramza-t paklitaxellel vagy docetaxellel kombinációban kapja

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

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

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

A docetaxel javasolt adagja testfelszín négyzetméterenként (m²) 75 mg, háromhetente egyszer. Amennyiben Ön kelet-ázsiai származású, lehetséges, hogy testfelszín négyzetméterenként 60 mg-os csökkentett kezdő docetaxel adagot kap, három hetente egyszer.

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

További információért olvassa el a paklitaxel vagy a docetaxel betegtájékoztatót.

Ha a Cyramza-t FOLFIRI-vel kombinációban kapja

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- **a bélfal átlyukadása:** lyuk alakulhat ki a gyomron, a vékony- vagy vastagbélben. A tünetek közé tartozhat a nagyfokú hasi fájdalom, hányinger (hányás), láz vagy hidegrázás.
- **súlyos vérzés a belekben:** a tünetek közé tartozhat az extrém fokú fáradtság, gyengeség, szédülés vagy a széklet színének megváltozása.

- **vérrögök az ütőerekben:** az ütőerekben lévő vérrögök szívrohamhoz vagy szélütéshez vezethetnek. A szívroham tünetei lehetnek a mellkasi fájdalom vagy nyomásérzés. A szélütés tünetei közé tartozhatnak a kar, láb és arc hirtelen kialakuló zsibbadása vagy gyengesége, zavartság, a beszéd vagy mások megértésének nehézsége, hirtelen jelentkező járási nehézség, egyensúly- vagy koordinációs zavar vagy hirtelen kialakuló szédülés.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő egyéb mellékhatások bármelyikét észleli:

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

- alacsony fehérvérsejtszám (fokozhatja fertőzés kialakulásának kockázatát)
- fáradtság vagy gyengeség
- orrvérzés
- hasmenés
- szájnyálkahártya-gyulladás
- hasi fájdalom
- alacsony vérlemezkeszám (a véralvadást elősegítő alakos elemek)
- magas vérnyomás
- a kezek, lábfejek és lábszárak duzzanata vízviszatartás miatt
- fehérje a vizeletben (kóros vizeletvizsgálati eredmény)
- nyálkahártyák gyulladása, mint például az emésztőrendszer vagy légutak gyulladása
- alacsony fehérvérsejtszámmal kísért lázas állapot
- bőrpír, duzzanat, zsibbadás/bizsergés vagy fájdalom és/vagy bőrhámlás a kezeken és/vagy lábakon (úgynevezett kéz-láb szindróma)
- albumin nevű fehérje alacsony vérszintje.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- fejfájás
- alacsony káliumszint (hipokalémia), ami izomgyengeséget, izomrángást vagy szívritmuszavart okozhat
- alacsony nátriumszint (hiponatrémia), ami fáradtságot és zavartságot vagy izomrángást okozhat
- bőrkkiütés
- súlyos fertőzés (szepszis-vérmérgezés)
- bélelzáródás: tünetei közé tartozhat a székrekedés és a hasi fájdalom

A Cynamza-hoz társultak infúzióval kapcsolatos reakciók.

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

Mellékhatások bejelentése

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

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

5. Hogyan kell a Cynamza-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

Nem fagyasztható!

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

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cyramza?

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

Milyen a Cyramza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

A Cyramza a következő kiszerezésekben kapható:

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

A következő információ kizárólag egészségügyi szakembereknek szól:

Ne rázza fel az injekciós üveget.

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

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

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

Előretöltött intravénás infúziós tartály alkalmazása esetén

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

Üres intravénás infúziós tartály alkalmazása esetén

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

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

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

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

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

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