

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cyramza 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml του πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg ραμουσιρουμάμπης.

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg ραμουσιρουμάμπη.

Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει 500 mg ραμουσιρουμάμπη.

Η ραμουσιρουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που παράγεται σε κύτταρα επιμύων (NS0) με τη χρήση της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA.

### Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει περίπου 17 mg νατρίου και 1 mg πολυσορβικό 80.

Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει περίπου 85 mg νατρίου και 5 mg πολυσορβικό 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το πυκνό διάλυμα είναι διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο διάλυμα με pH 6,0.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Γαστρικός καρκίνος

Το Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Cyramza ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνη ή φθοριοπυριμιδίνη και ο συνδυασμός με πακλιταξέλη δεν είναι ενδεδειγμένος (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Καρκίνος παχέος εντέρου

Το Cyramza, σε συνδυασμό με το σχήμα FOLFIRI (ιρινοτεκάνη, φυλλινικό οξύ και 5-φθοριοουρακίλη) ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου (mCRC), οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, οξαλιπλατίνη και μία φθοριοπυριμιδίνη.

## Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το Cyramza σε συνδυασμό με ερλοτινίνη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με μεταλλάξεις που ενεργοποιούν τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Cyramza, σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη νόσου μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνη.

## Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Η μονοθεραπεία με Cyramza ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο ή μη εξαιρεσιμο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, οι οποίοι έχουν άλφα φετοπρωτεΐνη ορού (AFP)  $\geq 400$  ng/ml και έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με sorafenib.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από γιατρούς εξειδικευμένους στην ογκολογία.

### Δοσολογία

#### Γαστρικός καρκίνος και αδеноκαρκίνωμα γαστροοισοφαγικής συμβολής (ΓΟΣ) (gastro-oesophageal junction, GEJ)

*Το Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη*

Η συνιστώμενη δόση της ραμουσιρουμάμπης είναι 8 mg/kg κατά τις ημέρες 1 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών, πριν από την έγχυση πακλιταξέλης. Η συνιστώμενη δόση της πακλιταξέλης είναι 80 mg/m<sup>2</sup>, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα περίπου 60 λεπτών κατά τις ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών. Πριν από κάθε έγχυση πακλιταξέλης, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε πλήρες αιμοδιάγραμμα και βιοχημικές εξετάσεις αίματος για την αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας τους. Τα κριτήρια που θα πρέπει να πληρούνται πριν από κάθε έγχυση πακλιταξέλης παρέχονται στον Πίνακα 1.

#### **Πίνακας 1: Τα κριτήρια που θα πρέπει να πληρούνται πριν από κάθε χορήγηση πακλιταξέλης**

|                                                                     | <b>Κριτήρια</b>                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ουδετερόφιλα                                                        | <b>Ημέρα 1:</b> $\geq 1,5 \times 10^9/l$<br><b>Ημέρες 8 και 15:</b> $\geq 1,0 \times 10^9/l$                                        |
| Αιμοπετάλια                                                         | <b>Ημέρα 1:</b> $\geq 100 \times 10^9/l$<br><b>Ημέρες 8 και 15:</b> $\geq 75 \times 10^9/l$                                         |
| Χολερυθρίνη                                                         | $\leq 1,5$ φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ULN)                                                                              |
| Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) / Αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) | <b>Χωρίς ηπατικές μεταστάσεις:</b> ALT/AST $\leq 3$ φορές της ULN<br><b>Με ηπατικές μεταστάσεις:</b> ALT/AST $\leq 5$ φορές της ULN |

*Το Cyramza ως μονοθεραπεία*

Η συνιστώμενη δόση της ραμουσιρουμάμπης ως μονοθεραπεία είναι 8 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

### Καρκίνος του παχέος εντέρου

Η συνιστώμενη δόση της ραμουσιρουμάμπης είναι 8mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση πριν τη χορήγηση του σχήματος FOLFIRI. Πριν τη χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε πλήρες αιμοδιάγραμμα. Τα κριτήρια που θα πρέπει να πληρούνται πριν τη χορήγηση του σχήματος FOLFIRI παρέχονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Κριτήρια που θα πρέπει να πληρούνται πριν τη χορήγηση του σχήματος FOLFIRI**

|                                                            | <b>Κριτήρια</b>                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ουδετερόφιλα                                               | $\geq 1,5 \times 10^9/l$                                                                                                                       |
| Αιμοπετάλια                                                | $\geq 100 \times 10^9/l$                                                                                                                       |
| Τοξικότητα γαστρεντερικού σχετιζόμενη με τη χημειοθεραπεία | $\leq$ Βαθμού 1 (σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ [NCI CTCAE]) |

### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

*Cyramza σε συνδυασμό με ερλοτινίμη για τη θεραπεία του NSCLC με μεταλλάξεις που ενεργοποιούν τον EGFR*

Η συνιστώμενη δόση της ραμουσιρουμάμπης σε συνδυασμό με ερλοτινίμη είναι 10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες.

Η κατάσταση μετάλλαξης του EGFR θα πρέπει να προσδιοριστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη και ερλοτινίμη χρησιμοποιώντας μια επικυρωμένη μέθοδο ελέγχου. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της ερλοτινίμης για τη δοσολογία και τη μέθοδο χορήγησής της.

*Cyramza σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη για τη θεραπεία του NSCLC μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνη*

Η συνιστώμενη δόση της ραμουσιρουμάμπης είναι 10mg/kg την ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών, χορηγούμενη πριν την έγχυση της ντοσεταξέλης. Η συνιστώμενη δόση της ντοσεταξέλης είναι 75mg/m<sup>2</sup>, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα περίπου 60 λεπτών, την ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών. Για ασθενείς από την Ανατολική Ασία, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μειωμένης δόσης έναρξης της ντοσεταξέλης στα 60mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών. Βλ. πληροφορίες συνταγογράφησης της ντοσεταξέλης για συγκεκριμένες δοσολογικές συμβουλές.

### Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)

Η συνιστώμενη δόση της ραμουσιρουμάμπης ως μονοθεραπεία είναι 8 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

### Έλεγχος άλφα φετοπρωτεΐνης (AFP) στο HCC

Οι ασθενείς με HCC θα πρέπει να επιλέγονται με βάση τη συγκέντρωση της AFP στον ορό  $\geq 400$  ng/ml με επικυρωμένη δοκιμασία ελέγχου της AFP πριν από τη θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.1).

### Διάρκεια της θεραπείας

Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας έως την εξέλιξη νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

### Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Συνιστάται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με ανταγωνιστή υποδοχέων ισταμίνης H1 (για παράδειγμα, διφαινυδραμίνη) πριν από την έγχυση της ραμουσιρουμάμπης. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει μία αντίδραση Βαθμού 1 ή 2 σχετιζόμενη με την έγχυση, θα πρέπει να χορηγείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για όλες τις επακόλουθες εγχύσεις. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει μία δεύτερη αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (infusion related reaction, IRR) Βαθμού 1 ή 2, θα πρέπει να χορηγείται δεξαμεθαζόνη (ή αντίστοιχος παράγοντας). Στη συνέχεια, για τις επακόλουθες εγχύσεις, θα πρέπει να χορηγείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με τα ακόλουθα ή με αντίστοιχα φαρμακευτικά προϊόντα: έναν ενδοφλέβιο ανταγωνιστή υποδοχέων ισταμίνης H1 (για παράδειγμα, υδροχλωρική διφαινυδραμίνη), παρακεταμόλη και δεξαμεθαζόνη.

Βλέπε τις πληροφορίες συνταγογράφησης για την πακλιταξέλη, τα συστατικά του σχήματος FOLFIRI και τη ντοσεταξέλη, ανάλογα με την περίπτωση, σχετικά με απαιτήσεις προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής και άλλες πληροφορίες.

### Δοσολογικές ρυθμίσεις για τη ραμουσιρουμάμπη

#### *Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση*

Ο ρυθμός έγχυσης της ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να μειώνεται κατά 50 % για ολόκληρη τη διάρκεια της έγχυσης και για όλες τις επακόλουθες εγχύσεις εάν ο ασθενής εμφανίσει αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση Βαθμού 1 ή 2. Η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και οριστικά σε περίπτωση εμφάνισης αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση Βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Υπέρταση*

Η αρτηριακή πίεση των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από κάθε χορήγηση ραμουσιρουμάμπης και να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται κλινικά. Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε περίπτωση σοβαρής υπέρτασης, έως ότου αυτή τεθεί υπό έλεγχο με ιατρική παρέμβαση. Εάν εμφανιστεί ιατρικά σημαντική υπέρταση που δεν μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο με ασφάλεια με αντιυπερτασική αγωγή, η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Πρωτεϊνουρία*

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση ή την επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη. Εάν το λεύκωμα ούρων είναι  $\geq 2+$  σε δοκιμασία με ταινία ανίχνευσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται συλλογή ούρων 24 ώρου. Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν τα επίπεδα λευκώματος ούρων είναι  $\geq 2$  g/24ώρο. Όταν τα επίπεδα λευκώματος ούρων υποχωρήσουν σε  $< 2$  g/24ώρο, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου με μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 3). Μία δεύτερη μείωση της δόσης (βλ. Πίνακα 3) συνιστάται εάν επανεμφανιστούν επίπεδα λευκώματος ούρων  $\geq 2$  g/24 ώρο.

Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν τα επίπεδα λευκώματος ούρων είναι  $>3$  g/24 ώρο ή σε περίπτωση εμφάνισης νεφρωσικού συνδρόμου.

### **Πίνακας 3: Δοσολογικές μειώσεις της ραμουσιρουμάμπης σε περίπτωση πρωτεϊνουρίας**

| Αρχική δόση ραμουσιρουμάμπης | Πρώτη δοσολογική μείωση σε | Δεύτερη δοσολογική μείωση σε |
|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 8 mg/kg                      | 6 mg/kg                    | 5 mg/kg                      |
| 10 mg/kg                     | 8 mg/kg                    | 6 mg/kg                      |

#### *Προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση ή καθυστερημένη επούλωση χειρουργικού τραύματος*

Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Εάν υπάρχουν επιπλοκές ως προς την επούλωση

του τραύματος, η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, έως ότου το τραύμα επουλωθεί πλήρως (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Οριστική Διακοπή*

Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση εμφάνισης:

Σοβαρών αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαστρεντερικών διατρήσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Σοβαρής αιμορραγίας: αιμορραγία Βαθμού 3 ή 4 σύμφωνα με τα κριτήρια NCI CTCAE (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτόματης ανάπτυξης συριγγίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ή ηπατονεφρικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Δοσολογικές ρυθμίσεις της πακλιταξέλης

Μειώσεις της δόσης της πακλιταξέλης μπορούν να εφαρμόζονται με βάση το βαθμό τοξικότητας που εμφανίζει ο ασθενής. Για αιματολογική τοξικότητα Βαθμού 4 ή σχετιζόμενη με την πακλιταξέλη μη αιματολογική τοξικότητα Βαθμού 3 σύμφωνα με τα κριτήρια NCI CTCAE, συνιστάται μείωση της δόσης της πακλιταξέλης κατά 10 mg/m<sup>2</sup> για όλους τους επακόλουθους κύκλους. Μία δεύτερη μείωση κατά 10 mg/m<sup>2</sup> συνιστάται εάν αυτές οι τοξικότητες επιμείνουν ή επανεμφανιστούν.

#### Δοσολογικές ρυθμίσεις του σχήματος FOLFIRI

Μειώσεις της δόσης για μεμονωμένα συστατικά του σχήματος FOLFIRI μπορούν να εφαρμοστούν για συγκεκριμένες τοξικότητες. Ρυθμίσεις στη δόση κάθε συστατικού του σχήματος FOLFIRI θα πρέπει να γίνονται ανεξάρτητα και παρέχονται στον Πίνακα 4. Ο Πίνακας 5 παρέχει πληροφορίες σχετικά με καθυστερήσεις ή μειώσεις της δόσης των συστατικών του σχήματος FOLFIRI, στον επόμενο κύκλο και βάσει του μέγιστου βαθμού συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### **Πίνακας 4: Δοσολογικές μειώσεις του σχήματος FOLFIRI**

| Συστατικό FOLFIRI <sup>a</sup> | Δοσολογικό επίπεδο                                   |                                                      |                                                      |                                                      |
|--------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                | Αρχική δόση                                          | -1                                                   | -2                                                   | -3                                                   |
| Ιρινοτεκάνη                    | 180 mg/m <sup>2</sup>                                | 150 mg/m <sup>2</sup>                                | 120 mg/m <sup>2</sup>                                | 100 mg/m <sup>2</sup>                                |
| 5-FU bolus                     | 400 mg/m <sup>2</sup>                                | 200 mg/m <sup>2</sup>                                | 0 mg/m <sup>2</sup>                                  | 0 mg/m <sup>2</sup>                                  |
| 5-FU έγχυση                    | 2.400 mg/m <sup>2</sup><br>σε διάστημα<br>46-48 ωρών | 2.000 mg/m <sup>2</sup><br>σε διάστημα<br>46-48 ωρών | 1.600 mg/m <sup>2</sup><br>σε διάστημα<br>46-48 ωρών | 1.200 mg/m <sup>2</sup><br>σε διάστημα<br>46-48 ωρών |

<sup>a</sup> 5-FU = 5-φθοριουρακίλη.

#### **Πίνακας 5: Δοσολογικές ρυθμίσεις των συστατικών του σχήματος FOLFIRI λόγω συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ)**

| Ανεπιθύμητη ενέργεια | Βαθμός κατά NCI CTCAE | Δοσολογικές ρυθμίσεις την ημέρα 1 του κύκλου που ακολουθεί την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών                                                                                         |
|----------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διάρροια             | 2                     | Εάν η διάρροια υποχωρεί σε Βαθμού ≤1, μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU.<br>Για υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 διάρροια, μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU και την ιρινοτεκάνη. |
|                      | 3                     | Εάν η διάρροια υποχωρεί σε Βαθμού ≤1, μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU και την ιρινοτεκάνη.                                                                                      |

|                                    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | 4 | Εάν η διάρροια υποχωρεί σε Βαθμού $\leq 1$ , μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU <b>και</b> την ιρινοτεκάνη.<br>Εάν η διάρροια Βαθμού 4 δεν υποχωρεί σε Βαθμού $\leq 1$ , αναστείλετε τη χορήγηση 5-FU <b>και</b> ιρινοτεκάνης για μέγιστο διάστημα 28* ημερών έως ότου υπάρξει ύφεση σε Βαθμού $\leq 1$ .                                           |                                                                                                                                                                                                                  |
| Ουδετεροπενία ή Θρομβοκυτταροπενία |   | <u>Πληρούνται τα αιματολογικά κριτήρια του Πίνακα 2</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <u>Δεν πληρούνται τα αιματολογικά κριτήρια του Πίνακα 2</u>                                                                                                                                                      |
|                                    | 2 | Καμία δοσολογική ρύθμιση.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU <b>και</b> την ιρινοτεκάνη.                                                                                                                                           |
|                                    | 3 | Μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU <b>και</b> την ιρινοτεκάνη.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Καθυστερήστε τη χορήγηση 5-FU <b>και</b> ιρινοτεκάνης για μέγιστο διάστημα 28* ημερών έως ότου υπάρξει ύφεση σε Βαθμού $\leq 1$ . Κατόπιν μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU <b>και</b> την ιρινοτεκάνη. |
|                                    | 4 | Μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU <b>και</b> την ιρινοτεκάνη.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Καθυστερήστε τη χορήγηση 5-FU <b>και</b> ιρινοτεκάνης για μέγιστο διάστημα 28* ημερών έως ότου υπάρξει ύφεση σε Βαθμού $\leq 1$ . Κατόπιν μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU <b>και</b> την ιρινοτεκάνη. |
| Στοματίτιδα/Βλεννογονιδίτιδα       | 2 | Εάν η στοματίτιδα/βλεννογονιδίτιδα υποχωρεί σε Βαθμού $\leq 1$ , μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU.<br>Για υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 στοματίτιδα, μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU.                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                  |
|                                    | 3 | Εάν η στοματίτιδα/βλεννογονιδίτιδα υποχωρεί σε Βαθμού $\leq 1$ , μειώστε κατά 1 δοσολογικό επίπεδο την 5-FU.<br>Εάν η στοματίτιδα/βλεννογονιδίτιδα Βαθμού 3 δεν υποχωρεί σε Βαθμού $\leq 1$ , καθυστερήστε τη χορήγηση 5-FU για μέγιστο διάστημα 28* ημερών έως ότου υπάρξει ύφεση σε Βαθμού $\leq 1$ . Κατόπιν μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU. |                                                                                                                                                                                                                  |
|                                    | 4 | Καθυστερήστε τη χορήγηση 5-FU για μέγιστο διάστημα 28* ημερών έως ότου υπάρξει ύφεση σε Βαθμού $\leq 1$ . Κατόπιν μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU.                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                  |

|                        |  |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Εμπύρετη ουδετεροπενία |  | <u>Πληρούνται τα αιματολογικά κριτήρια του Πίνακα 2 και ο πυρετός υποχωρεί</u> | <u>Δεν πληρούνται τα αιματολογικά κριτήρια του Πίνακα 2 και ο πυρετός υποχωρεί</u>                                                                                                                                                                                                                     |
|                        |  | Μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU <b>και</b> την ιρινοτεκάνη          | Καθυστερήστε τη χορήγηση 5-FU <b>και</b> ιρινοτεκάνης για μέγιστο διάστημα 28* ημερών έως ότου υπάρξει ύφεση σε Βαθμού $\leq 1$ . Κατόπιν μειώστε κατά 2 δοσολογικά επίπεδα την 5-FU <b>και</b> την ιρινοτεκάνη. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης παράγοντα διέγερσης αποικιών πριν τον επόμενο κύκλο. |

\* Το διάστημα 28 ημερών ξεκινά από την ημέρα 1 του κύκλου που ακολουθεί την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### Δοσολογικές ρυθμίσεις της ντοσεταξέλης

Μειώσεις στη δόση της ντοσεταξέλης μπορεί να εφαρμοστούν με βάση το βαθμό τοξικότητας που εμφανίζει ο ασθενής. Σε ασθενείς που εμφανίζουν εμπύρετη ουδετεροπενία, επίπεδα ουδετερόφιλων  $< 500$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  για περισσότερο της μίας εβδομάδας, σοβαρές ή αθροιστικές δερματικές αντιδράσεις, ή άλλες Βαθμού 3 ή 4 μη αιματολογικές τοξικότητες, κατά τη διάρκεια θεραπείας με ντοσεταξέλη, θα πρέπει να αναστέλλεται η αγωγή έως ότου αντιμετωπιστεί η τοξικότητα. Συστήνεται η μείωση της δόσης της ντοσεταξέλης κατά  $10 \text{ mg/m}^2$  για όλους τους επόμενους κύκλους. Μία δεύτερη μείωση των  $15 \text{ mg/m}^2$ , συστήνεται εάν οι τοξικότητες επιμένουν ή επανεμφανιστούν. Σε αυτή την περίπτωση, η αγωγή των ασθενών από την Ανατολική Ασία, με δόση έναρξης ντοσεταξέλης  $60 \text{ mg/m}^2$ , θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. Δοσολογία).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Στις μελέτες έγκρισης, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αυξημένου κίνδυνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με το Cyramza σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Τα κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν απαιτούνται δοσολογικές ρυθμίσεις σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με το Cyramza σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση ραμουσιρουμάμπης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cyramza σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας < 18 ετών) δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα έως σήμερα, περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2. Λόγω περιορισμένων δεδομένων δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ραμουσιρουμάμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου ή του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, του ορθοκολικού αδενοκαρκινώματος, του καρκίνου του πνεύμονα και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

### Τρόπος χορήγησης

Το Cyramza προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Μετά την αραίωση το Cyramza χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα περίπου 60 λεπτών. Δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση bolus ή push. Για την επίτευξη της απαιτούμενης διάρκειας έγχυσης των 60 λεπτών περίπου, θα πρέπει να αποφεύγεται η υπέρβαση του μέγιστου ρυθμού έγχυσης των 25 mg/λεπτό. Αντίθετα, θα πρέπει να αυξάνεται η διάρκεια της έγχυσης. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της έγχυσης για σημεία αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4) και θα πρέπει να διασφαλίζεται η διαθεσιμότητα κατάλληλου εξοπλισμού ανάνηψης.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Για ασθενείς με NSCLC, η ραμουσιρουμάμπη αντενδείκνυται στις περιπτώσεις όπου υπάρχει σπηλαιώση όγκου ή διήθηση των μείζονων αγγείων (βλ. παράγραφο 4.4).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

### Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σοβαρά, ορισμένες φορές θανατηφόρα, αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (Arterial Thromboembolic Events, ATE), συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της καρδιακής προσβολής, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της εγκεφαλικής ισχαιμίας, έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Η ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρό αρτηριακό θρομβοεμβολικό επεισόδιο (βλ. παράγραφο 4.2).

### Γαστρεντερικές διατρήσεις

Η ραμουσιρουμάμπη είναι μία αντιαγγειογενετική θεραπεία και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών διατρήσεων. Έχουν αναφερθεί περιστατικά διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη. Η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν γαστρεντερική διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.2).

## Σοβαρή αιμορραγία

Η ραμουσιρουμάμπη είναι μία αντιαγγειογενετική θεραπεία και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας. Η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν Βαθμού 3 ή 4 αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.2). Τα αιμοδιαγράμματα και οι παράμετροι πήξης του αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς με παθήσεις που προδιαθέτουν την εμφάνιση αιμορραγίας, καθώς και σε εκείνους που λαμβάνουν θεραπεία με αντιπηκτικά ή άλλα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Για τους ασθενείς με HCC με ενδείξεις πυλαίας υπέρτασης ή προηγούμενου ιστορικού κίρσορραγίας στον οισοφάγο, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος και θεραπεία για κίρσους του οισοφάγου, σύμφωνα με την πρότυπη αντιμετώπιση, πριν από την έναρξη της θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη.

Σοβαρή γαστρεντερική αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων επεισοδίων, αναφέρθηκε σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σε ασθενείς με mCRC που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI.

## Πνευμονική αιμορραγία σε NSCLC

Ασθενείς με πλακώδη ιστολογικό τύπο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρής πνευμονικής αιμορραγίας. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε επιπλέον πνευμονική αιμορραγία Βαθμού 5, σε ασθενείς με πλακώδη ιστολογικό τύπο υπό ραμουσιρουμάμπη, στη μελέτη REVEL. Ασθενείς με NSCLC και πρόσφατη πνευμονική αιμορραγία (> 2,5 ml ή έντονα ερυθρό αίμα), καθώς και ασθενείς με ένδειξη σπληαίωσης όγκου κατά την ένταξη στη μελέτη, ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο, ή ασθενείς με οποιαδήποτε ένδειξη για διήθηση ή περιβολή των μείζονων αγγείων από τον όγκο, αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.3). Ασθενείς που λάμβαναν οποιαδήποτε αντιπηκτική αγωγή εξαιρέθηκαν από την κλινική μελέτη REVEL για τον NSCLC και ασθενείς που λάμβαναν χρόνια αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη σκευάσματα ή αντι-αιμοπεταλιακούς παράγοντες εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες REVEL και RELAY για τον NSCLC. Επιτρεπόταν η χρήση ασπιρίνης σε δόσεις έως 325 mg/ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1)

## Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με ραμουσιρουμάμπη. Τα περισσότερα συμβάντα εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια ή μετά από την πρώτη ή τη δεύτερη έγχυση ραμουσιρουμάμπης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης για την εμφάνιση υπερευαισθησίας. Τα συμπτώματα περιλάμβαναν ρίγη/τρόμο, οσφυαλγία/σπασμούς, πόνο και/ή σφίξιμο στο στήθος, ρίγη, ερυθρότητα του προσώπου, δύσπνοια, συριγμό, υποξία και παραισθησία. Σε σοβαρά περιστατικά, τα συμπτώματα περιλάμβαναν βρογχόσπασμο, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και υπόταση. Η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση Βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.2).

## Υπέρταση

Αυξημένη επίπτωση σοβαρής υπέρτασης αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπέρταση αντιμετωπίστηκε με τη χρήση συνήθους αντιυπερτασικής αγωγής. Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση αποκλείστηκαν από τις μελέτες: η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη δεν θα πρέπει να ξεκινά σε αυτούς τους ασθενείς παρά μόνο αφού τεθεί υπό έλεγχο η προϋπάρχουσα υπέρτασή τους. Η αρτηριακή πίεση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να παρακολουθείται. Η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε περίπτωση σοβαρής υπέρτασης έως ότου αυτή τεθεί υπό έλεγχο με ιατρική παρέμβαση. Η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν η κλινικά σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο με αντιυπερτασική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.2).

## Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας

Περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν ραμουσιρουμάμπη. Τα συμπτώματα του PRES μπορεί να περιλαμβάνουν επιληπτική κρίση, κεφαλαλγία, ναυτία/έμετο, τύφλωση ή μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, με ή χωρίς συνοδό υπέρταση. Η διάγνωση του PRES μπορεί να επιβεβαιωθεί με απεικόνιση του εγκεφάλου (π.χ. μαγνητική τομογραφία). Διακόψτε τη ραμουσιρουμάμπη σε ασθενείς που εμφανίζουν PRES. Η ασφάλεια της επανέναρξης της ραμουσιρουμάμπης σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES κα αναρρώνουν δεν είναι γνωστή.

## Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων του μονοπατιού του VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Cyramza σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

## Καθυστερημένη επούλωση τραύματος

Η επίδραση της ραμουσιρουμάμπης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρά τραύματα ή τραύματα με καθυστερημένη επούλωση. Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ζώα, η ραμουσιρουμάμπη δεν επηρέασε την επούλωση των τραυμάτων. Ωστόσο, καθώς η ραμουσιρουμάμπη είναι ένας αντιαγγειογενετικός παράγοντας και μπορεί δυνητικά να επηρεάσει αρνητικά την επούλωση τραυμάτων, η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Η απόφαση για την επανέναρξη της θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη μετά από μία χειρουργική παρέμβαση θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση σε σχέση με την επαρκή επούλωση του τραύματος.

Εάν ένας ασθενής αναπτύξει επιπλοκές ως προς την επούλωση του τραύματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η χορήγηση ραμουσιρουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου το τραύμα επουλωθεί πλήρως (βλ. παράγραφο 4.2).

## Ηπατική δυσλειτουργία

Η ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική κίρρωση (κατηγορία Β ή Γ κατά Child-Pugh), κίρρωση με ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κλινικά σημαντικό ασκίτη λόγω κίρρωσης ή ηπατονεφρικό σύνδρομο. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς. Η ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε αυτούς τους ασθενείς εάν τα πιθανά οφέλη της θεραπείας κρίνεται ότι υπερτερούν του πιθανού κινδύνου επιδείνωσης της ηπατικής ανεπάρκειας.

Σε ασθενείς με HCC, ηπατική εγκεφαλοπάθεια αναφέρθηκε σε υψηλότερο ποσοστό στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Η ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ή ηπατονεφρικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.2).

## Καρδιακή Ανεπάρκεια

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές δοκιμές της ραμουσιρουμάμπης, αναφέρθηκε καρδιακή ανεπάρκεια σε αριθμητικά υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με διάφορα σχήματα χημειοθεραπείας ή ερλοτινίμπη, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία ή την ερλοτινίμπη μόνο. Αυτή η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, παρατηρήθηκε καρδιακή ανεπάρκεια με τη ραμουσιρουμάμπη, ως επί το πλείστον σε συνδυασμό με πακλιταξέλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και θα

πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παύσης της θεραπείας εάν παρουσιαστούν, κλινικά σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Βλ. παράγραφο 4.8.

### Συρίγγιο

Οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συριγγίου όταν λαμβάνουν θεραπεία με Cyramza. Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν συρίγγιο (βλ. παράγραφο 4.2).

### Πρωτεϊνουρία

Αυξημένη επίπτωση πρωτεϊνουρίας αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας, κατά τη θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη. Εάν το λεύκωμα ούρων είναι  $\geq 2+$  σε δοκιμασία με ταινία ανίχνευσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται συλλογή ούρων 24 ώρου. Η θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν τα επίπεδα λευκώματος ούρων είναι  $\geq 2$  g/24ώρο. Όταν τα επίπεδα λευκώματος ούρων υποχωρήσουν σε  $< 2$  g/24ώρο, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου με μειωμένη δόση. Μία δεύτερη μείωση της δόσης συνιστάται εάν επανεμφανιστούν επίπεδα λευκώματος ούρων  $\geq 2$  g/24ώρο. Η ραμουσιρουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν τα επίπεδα λευκώματος ούρων είναι  $> 3$  g/24ώρο ή σε περίπτωση εμφάνισης νεφρωσικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.2).

### Στοματίτιδα

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στοματίτιδας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και χημειοθεραπεία. Εάν εμφανιστεί στοματίτιδα συστήνεται η άμεση έναρξη συμπτωματικής αγωγής.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Τα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας είναι περιορισμένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 έως 29 ml/min) που λαμβάνουν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Ηλικιωμένοι ασθενείς με NSCLC

Παρατηρήθηκε μία τάση λιγότερης αποτελεσματικότητας με την αύξηση της ηλικίας, σε ασθενείς που έλαβαν ραμουσιρουμάμπη και ντοσεταξέλη για την αντιμετώπιση προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, με εξέλιξη νόσου μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνη (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου, συννοσηρότητες που σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία, την κατάσταση απόδοσης και την ενδεχόμενη ανεκτικότητα στη χημειοθεραπεία θα πρέπει να λαμβάνονται εκτενώς υπόψη πριν την έναρξη της αγωγής σε ηλικιωμένους (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Ως προς τη χρησιμοποίηση της ραμουσιρουμάμπης σε συνδυασμό με ερλοτινίμη ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον NSCLC με μεταλλάξεις που ενεργοποιούν τον EGFR, οι ασθενείς ηλικίας 70 ετών και άνω παρουσίασαν σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 70 ετών υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού  $\geq 3$  και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των βαθμών.

### Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε φιαλίδιο των 10 ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 85 mg νατρίου σε κάθε φιαλίδιο των 50 ml. Αυτό ισοδυναμεί περίπου με το 4 % της συνιστώμενης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

#### Πολυσορβικό

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 1 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε 10 ml και 5 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε φιαλίδιο των 50 ml.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ραμουσιρουμάμπης και της πακλιταξέλης. Η φαρμακοκινητική της πακλιταξέλης δεν επηρεάστηκε κατά τη συγχορήγησή της με τη ραμουσιρουμάμπη και η φαρμακοκινητική της ραμουσιρουμάμπης δεν επηρεάστηκε κατά τη συγχορήγησή της με την πακλιταξέλη. Η φαρμακοκινητική της ιρινοτεκάνης και του ενεργού μεταβολίτη της SN-38, δεν επηρεάστηκε κατά τη συγχορήγηση με ραμουσιρουμάμπη. Η φαρμακοκινητική της ντοσεταξέλης ή της ερλοτινίμπης δεν επηρεάστηκε κατά τη συγχορήγηση με ραμουσιρουμάμπη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης/ Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφύγουν μία εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza και θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για την εγκυμοσύνη και το έμβρυο. Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 3 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ραμουσιρουμάμπης σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα σχετικά με την τοξικότητα στην αναπαραγωγή είναι ανεπαρκείς (βλ. παράγραφο 5.3). Καθώς η αγγειογένεση είναι ζωτικής σημασίας για την εξέλιξη της εγκυμοσύνης και την ανάπτυξη του εμβρύου, η αναστολή της αγγειογένεσης μετά από τη χορήγηση ραμουσιρουμάμπης μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στην εγκυμοσύνη, καθώς και στο έμβρυο. Το Cyramza θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη, θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για την εξέλιξη της εγκυμοσύνης, καθώς και σχετικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο. Το Cyramza δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ραμουσιρουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η απέκκριση στο μητρικό γάλα και η απορρόφηση από το στόμα αναμένεται να είναι χαμηλές. Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ραμουσιρουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Η γυναικεία γονιμότητα είναι πιθανόν να επηρεαστεί αρνητικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη με βάση τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Cyramza δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης, συνιστάται να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα έως την υποχώρηση της επίδρασης του φαρμάκου.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με τη θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία) ήταν:

Γαστρεντερική διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.4)

Σοβαρή γαστρεντερική αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (βλ. παράγραφο 4.4)

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.4)

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη ως μονοθεραπεία είναι: περιφερικό οίδημα, υπέρταση, διάρροια, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, πρωτεϊνουρία και θρομβοπενία.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είναι: κόπωση/εξασθένιση, ουδετεροπενία, διάρροια, επίσταξη και στοματίτιδα.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με ερλοτινίμη είναι: λοιμώξεις, διάρροια, υπέρταση, στοματίτιδα, πρωτεϊνουρία, αλωπεκία και επίσταξη.

### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι πίνακες 6 και 7 παρακάτω περιλαμβάνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης III που σχετίζονται με τη ραμουσιρουμάμπη είτε ως μονοθεραπεία για γαστρικό καρκίνο και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) είτε σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας ή με ερλοτινίμη για τη θεραπεία του γαστρικού καρκίνου, του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου (mCRC) και του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA.

Η ακόλουθη σύμβαση έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας για τους πίνακες των ανεπιθύμητων ενεργειών:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ραμουσιρουμάμπη ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες φάσης 3 (ασθενείς των μελετών REGARD, REACH-2 και REACH με άλφα φετοπρωτεΐνη  $\geq 400$  ng/ml)**

| Κατηγορία/<br>οργανικό σύστημα<br>(MedDRA)                      | Πολύ συχνές                               | Συχνές                                                                                      | Όχι συχνές                                      |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος              | Θρομβοκυτταροπενία <sup>α</sup>           | Ουδετεροπενία <sup>α</sup>                                                                  |                                                 |
| Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές                          |                                           | Υποκαλιαιμία <sup>α,β</sup><br>Υπονατρίαμια <sup>α</sup><br>Υπολευκωματιναιμία <sup>α</sup> |                                                 |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                              | Κεφαλαλγία                                | Ηπατική εγκεφαλοπάθεια <sup>γ</sup>                                                         |                                                 |
| Αγγειακές διαταραχές                                            | Υπέρταση <sup>α,δ</sup>                   | Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια <sup>α</sup>                                             |                                                 |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου |                                           | Επίσταξη                                                                                    |                                                 |
| Γαστρεντερικές διαταραχές                                       | Κοιλιακό άλγος <sup>α,ε</sup><br>Διάρροια | Εντερική απόφραξη <sup>α</sup>                                                              | Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα <sup>α</sup> |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                 |                                           | Εξάνθημα <sup>α</sup>                                                                       |                                                 |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                    | Πρωτεϊνουρία <sup>α,στ</sup>              |                                                                                             |                                                 |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης           | Περιφερικό οίδημα                         | Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση <sup>α</sup>                                      |                                                 |

<sup>α</sup> Οι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα συμβάντων που περιγράφουν μια ιατρική έννοια και όχι ένα μεμονωμένο γεγονός ή προτιμώμενο όρο.

<sup>β</sup> Περιλαμβάνει: υποκαλιαιμία και μειωμένο κάλιο αίματος.

<sup>γ</sup> Με βάση τις μελέτες REACH-2 και REACH (ραμουσιρουμάμπη ως μονοθεραπεία στο HCC). Περιλαμβάνει ηπατική εγκεφαλοπάθεια και ηπατικό κώμα.

<sup>δ</sup> Περιλαμβάνει: αυξημένη αρτηριακή πίεση και υπέρταση.

<sup>ε</sup> Περιλαμβάνει: κοιλιακό άλγος, άλγος στην κατώτερη κοιλιακή χώρα, άλγος στην ανώτερη κοιλιακή χώρα και άλγος στην περιοχή του ήπατος.

<sup>στ</sup> Περιλαμβάνει ένα περιστατικό νεφρωσικού συνδρόμου.

**Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ερλοτινίμπη σε κλινικές μελέτες φάσης 3 (RAINBOW, REVEL, RAISE και RELAY)**

| Κατηγορία/<br>οργανικό σύστημα<br>(MedDRA)                                  | Πολύ συχνές                                                                                                        | Συχνές                                                                                                                                       | Όχι συχνές          |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Λοιμώξεις και<br>παρασιτώσεις                                               | Λοιμώξεις <sup>λ,κ</sup>                                                                                           | Σήψη <sup>α,β</sup>                                                                                                                          |                     |
| Διαταραχές του<br>αίματος και του<br>λεμφικού<br>συστήματος                 | Ουδετεροπενία <sup>α</sup><br>Λευκοπενία <sup>α,γ</sup><br>Θρομβοκυτταροπενία <sup>α</sup><br>Αναιμία <sup>ι</sup> | Εμπύρετη ουδετεροπενία <sup>δ</sup>                                                                                                          |                     |
| Μεταβολικές και<br>διατροφικές<br>διαταραχές                                |                                                                                                                    | Υπολευκωματιναιμία <sup>α</sup><br>Υπονατριαιμία <sup>α</sup>                                                                                |                     |
| Διαταραχές του<br>νευρικού<br>συστήματος                                    | Κεφαλαλγία <sup>ι</sup>                                                                                            |                                                                                                                                              |                     |
| Καρδιακές<br>διαταραχές                                                     |                                                                                                                    |                                                                                                                                              | Καρδιακή ανεπάρκεια |
| Αγγειακές<br>διαταραχές                                                     | Υπέρταση <sup>α,ε</sup>                                                                                            | Αρτηριακά<br>θρομβοεμβολικά<br>επεισόδια <sup>α</sup>                                                                                        |                     |
| Αναπνευστικές,<br>θωρακικές<br>διαταραχές και<br>διαταραχές<br>μεσοθωρακίου | Επίσταξη                                                                                                           | Πνευμονική αιμορραγία <sup>λ,λ</sup>                                                                                                         |                     |
| Γαστρεντερικές<br>διαταραχές                                                | Στοματίτιδα<br>Διάρροια                                                                                            | Επεισόδια αιμορραγίας του<br>γαστρεντερικού <sup>α,στ</sup><br>Διάτρηση του<br>γαστρεντερικού σωλήνα <sup>α</sup><br>Ουλορραγία <sup>ι</sup> |                     |
| Διαταραχές του<br>δέρματος και του<br>υποδόριου ιστού                       | Αλωπεκία <sup>ι</sup>                                                                                              | Σύνδρομο παλαμο-<br>πελματιαίας<br>ερυθροδυσαισθησίας <sup>ζ</sup>                                                                           |                     |
| Διαταραχές των<br>νεφρών και των<br>ουροφόρων οδών                          | Πρωτεϊνουρία <sup>α,η</sup>                                                                                        |                                                                                                                                              |                     |
| Γενικές διαταραχές<br>και καταστάσεις<br>στη θέση<br>χορήγησης              | Κόπωση <sup>α,θ</sup><br>Φλεγμονή των<br>βλεννογόνων <sup>δ</sup><br>Περιφερικό οίδημα                             |                                                                                                                                              |                     |

<sup>α</sup> Οι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα συμβάντων που περιγράφουν μια ιατρική έννοια αντί για ένα συμβάν ή έναν προτιμώμενο όρο.

<sup>β</sup> Με βάση τη μελέτη RAINBOW (ραμουσιρουμάμπη συν πακλιταξέλη).

<sup>γ</sup> Με βάση τη μελέτη RAINBOW (ραμουσιρουμάμπη συν πακλιταξέλη). Περιλαμβάνει: λευκοπενία και μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων.

<sup>δ</sup> Με βάση τη μελέτη REVEL (ραμουσιρουμάμπη συν ντοσεταξέλη).

<sup>ε</sup> Περιλαμβάνει: αυξημένη αρτηριακή πίεση, υπέρταση, και υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια.

<sup>στ</sup> Με βάση τη μελέτη RAINBOW (ραμουσιρουμάμπη συν πακλιταξέλη), τη μελέτη REVEL (ραμουσιρουμάμπη συν ντοσεταξέλη) και τη μελέτη RAISE (ραμουσιρουμάμπη συν FOLFIRI). Περιλαμβάνει: αιμορραγία από τον πρωκτό, αιμορραγική διάρροια, γαστρική αιμορραγία, γαστρεντερική αιμορραγία, αιματέμεση, αιματοχυσία, αιμορροϊδική αιμορραγία, σύνδρομο Mallory-Weiss, μέλαινα, οισοφαγική αιμορραγία, αιμορραγία από το ορθό και αιμορραγία από το ανώτερο γαστρεντερικό.

- <sup>ζ</sup> Με βάση τη μελέτη RAISE (ραμουσιρουμάμπη συν FOLFIRI).
- <sup>η</sup> Περιλαμβάνει περιστατικά νεφρωσικού συνδρόμου.
- <sup>θ</sup> Με βάση τη μελέτη RAINBOW (ραμουσιρουμάμπη συν πακλιταξέλη) και τη μελέτη REVEL (ραμουσιρουμάμπη συν ντοσεταξέλη). Περιλαμβάνει: κόπωση και εξασθένηση.
- <sup>ι</sup> Με βάση τη μελέτη RELAY (ραμουσιρουμάμπη συν ερλοτινίμη).
- <sup>κ</sup> Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν όλους τους προτιμώμενους όρους που είναι μέρος της κατηγορίας οργανικού συστήματος λοιμώξεις και παρασιτώσεις. Οι πιο συχνές λοιμώξεις ( $\geq 1\%$ ) Βαθμού  $\geq 3$  περιλαμβάνουν: πνευμονία, κυτταρίτιδα, παρονυχία, δερματική λοίμωξη και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος.
- <sup>λ</sup> Περιλαμβάνει: αιμόπτυση, αιμορραγία από τον λάρυγγα, αιμοθώρακα (συνέβη ένα θανατηφόρο συμβάν) και πνευμονική αιμορραγία.

Οι σχετιζόμενες με την αντιαγγειογενετική θεραπεία κλινικά σημαντικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων Βαθμού  $\geq 3$ ) που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη σε κλινικές μελέτες ήταν: διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και πρωτεϊνουρία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Καρκίνος του παχέος εντέρου

#### Ραμουσιρουμάμπη σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI

Στη μελέτη RAISE, στους ασθενείς με mCRC που έλαβαν ραμουσιρουμάμπη και σχήμα FOLFIRI, η πιο συχνή ( $\geq 1\%$ ) ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της ραμουσιρουμάμπης ήταν η πρωτεϊνουρία (1,5 %). Οι πιο συχνές ( $\geq 1\%$ ) ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή ενός ή περισσότερων συστατικών του σχήματος FOLFIRI ήταν: ουδετεροπενία (12,5 %), θρομβοκυτταροπενία (4,2 %), διάρροια (2,3 %) και στοματίτιδα (2,3 %). Το πιο συχνά διακοπτόμενο συστατικό του σχήματος FOLFIRI ήταν η 5-φθοριοουρακίλη bolus.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες από άλλες πηγές

**Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη ραμουσιρουμάμπη που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του προϊόντος**

| Κατηγορία/<br>οργανικό σύστημα<br>(MedDRA)                                                             | Συχνές           | Όχι συχνές | Σπάνιες                                              | Μη γνωστής<br>συχνότητας            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Νεοπλάσματα<br>καλοήγη, κακοήγη<br>και μη καθοριζόμενα<br>(περιλαμβάνονται<br>κύστες και<br>πολύποδες) | Αιμαγγείωμα      |            |                                                      |                                     |
| Διαταραχές του<br>αίματος και του<br>λεμφικού<br>συστήματος                                            |                  |            | Θρομβωτική<br>μικροαγγειοπάθεια                      |                                     |
| Διαταραχές του<br>ενδοκρινικού<br>συστήματος                                                           | Υποθυρεοειδισμός |            |                                                      |                                     |
| Διαταραχές του<br>νευρικού συστήματος                                                                  |                  |            | Σύνδρομο οπίσθιας<br>αναστρέψιμης<br>εγκεφαλοπάθειας |                                     |
| Καρδιακές<br>διαταραχές                                                                                |                  |            |                                                      | Καρδιακή<br>ανεπάρκεια <sup>a</sup> |

|                                                                 |          |  |  |                                        |
|-----------------------------------------------------------------|----------|--|--|----------------------------------------|
| Αγγειακές διαταραχές                                            |          |  |  | Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου | Δυσφωνία |  |  |                                        |

<sup>a</sup> Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, παρατηρήθηκε καρδιακή ανεπάρκεια με τη ραμουσιρουμάμπη, ως επί το πλείστον σε συνδυασμό με πακλιταξέλη. Βλ. παράγραφο 4.4.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δε δημιουργήθηκαν νέες ανησυχίες ως προς την ασφάλεια, με βάση τον περιορισμένο αριθμό παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ραμουσιρουμάμπη στη μελέτη I4T-MC-JVDA (βλ. παράγραφο 5.1). Ένας ασθενής σε αυτή τη μελέτη είχε προοδευτική διεύρυνση της άπω αναπτυξιακής πλάκας του μηριαίου. Η επίδραση αυτού του ευρήματος στην ανάπτυξη δεν είναι γνωστή. Δεν αναφέρθηκαν νέες ανησυχίες ως προς την ασφάλεια στον περιορισμένο αριθμό παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη στις μελέτες J1S-MC-JV01 και J1S-MC-JV02 (βλ. παράγραφο 5.1).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία σε ανθρώπους. Το Cyramza έχει χορηγηθεί σε μία μελέτη φάσης 1 σε δόση έως και 10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες χωρίς αυτή να είναι η μέγιστη ανεκτή δόση. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να χρησιμοποιείται υποστηρικτική θεραπεία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Αναστολείς VEGF/VEGFR (Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας), κωδικός ATC: L01FG02.

#### Μηχανισμός δράσης

Ο Υποδοχέας 2 του Αγγειακού Ενδοθηλιακού Αυξητικού Παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) είναι ο βασικός μεσολαβητής της προκαλούμενης από τον VEGF αγγειογένεσης. Η ραμουσιρουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο αντίσωμα στόχευσης υποδοχέων, και συνδέεται ειδικά στον Υποδοχέα 2 του VEGF και εμποδίζει τη σύνδεση των VEGF-A, VEGF-C και VEGF-D. Ως αποτέλεσμα, η ραμουσιρουμάμπη αναστέλλει την προκαλούμενη από προσδότες ενεργοποίηση του Υποδοχέα 2 του VEGF και τις συνιστώσες της κατιούσας οδού σηματοδότησής του, συμπεριλαμβανομένων των ενεργοποιούμενων από μιτογόνα πρωτεϊνικών κινάσων p44/p42, τον εξουδετερωτικό και προκαλούμενο από προσδότες πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων.

*Μελέτη RAINBOW*

Η μελέτη RAINBOW, μία διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη του Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, διεξήχθη σε 665 ασθενείς με τοπικά υποτροπιάζοντα και ανεγχείρητο ή μεταστατικό γαστρικό καρκίνο (συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος ΓΟΣ) μετά από χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη, με ή χωρίς ανθρακυκλίνη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (overall survival, OS) και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (progression-free survival, PFS) και το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (overall response rate, ORR). Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν εμφανίσει εξέλιξη νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 4 μηνών μετά την τελευταία δόση της θεραπείας πρώτης γραμμής και να έχουν Κατάσταση Απόδοσης (PS) 0-1 κατά ECOG. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (n = 330) ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (n = 335). Η τυχαιοποίηση ήταν διαστρωματωμένη με βάση τη γεωγραφική περιοχή, το χρόνο έως την εξέλιξη νόσου από την έναρξη της θεραπείας πρώτης γραμμής (< 6 μήνες έναντι ≥ 6 μήνες) και τη μετρησιμότητα της νόσου. Cyramza σε δόση 8 mg/kg ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 2 εβδομάδες (κατά τις ημέρες 1 και 15) ενός κύκλου 28 ημερών. Πακλιταξέλη σε δόση 80 mg/m<sup>2</sup> χορηγήθηκε μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κατά τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών.

Η πλειονότητα (75 %) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη είχαν λάβει προηγούμενη συνδυαστική θεραπεία με πλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη χωρίς ανθρακυκλίνη. Οι υπόλοιποι ασθενείς (25 %) είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με πλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνη. Τα 2/3 των ασθενών εμφάνισαν εξέλιξη νόσου ενώ εξακολούθουσαν να λαμβάνουν θεραπεία πρώτης γραμμής (66,8 %). Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την ένταξη στη μελέτη, ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας: η διάμεση ηλικία ήταν 61 έτη, 71 % των ασθενών ήταν άνδρες, 61 % ήταν Καυκάσιοι, 35 % ήταν Ασιάτες, η Κατάσταση Απόδοσης (PS) κατά ECOG ήταν 0 για 39 % των ασθενών, 1 για 61 % των ασθενών, 81 % των ασθενών είχαν μετρήσιμη νόσο και 79 % είχαν γαστρικό καρκίνο, ενώ 21 % είχαν αδενοκαρκίνωμα ΓΟΣ. Η πλειοψηφία των ασθενών (76 %) είχαν εμφανίσει πρόοδο της νόσου εντός 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας πρώτης γραμμής. Για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 19 εβδομάδες, ενώ για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 εβδομάδες. Η διάμεση σχετική ένταση της δόσης του Cyramza ήταν 98,6 % και του εικονικού φαρμάκου ήταν 99,6 %. Η διάμεση σχετική ένταση της δόσης της πακλιταξέλης ήταν 87,7 % για το σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας Cyramza και πακλιταξέλης και 93,2 % για το σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας εικονικού φαρμάκου και πακλιταξέλης. Παρόμοιο ποσοστό ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών: 12 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε σύγκριση με 11 % των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη. Συστηματική αντινεοπλασματική θεραπεία μετά την απόσυρση από τη μελέτη χορηγήθηκε σε 47,9 % των ασθενών που έλαβαν Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σε 46,0 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη.

Η συνολική επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (αναλογία κινδύνου (HR)=0,807, 95 % CI: 0,678 έως 0,962, p = 0,0169). Παρατηρήθηκε αύξηση της διάρκειας επιβίωσης κατά 2,3 μήνες υπέρ του σκέλους της συνδυαστικής θεραπείας Cyramza και πακλιταξέλης: 9,63 μήνες στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας Cyramza και πακλιταξέλης έναντι 7,36 μήνες στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας εικονικού φαρμάκου και πακλιταξέλης. Η ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (HR=0,635, 95 % CI: 0,536 έως 0,752, p < 0,0001).

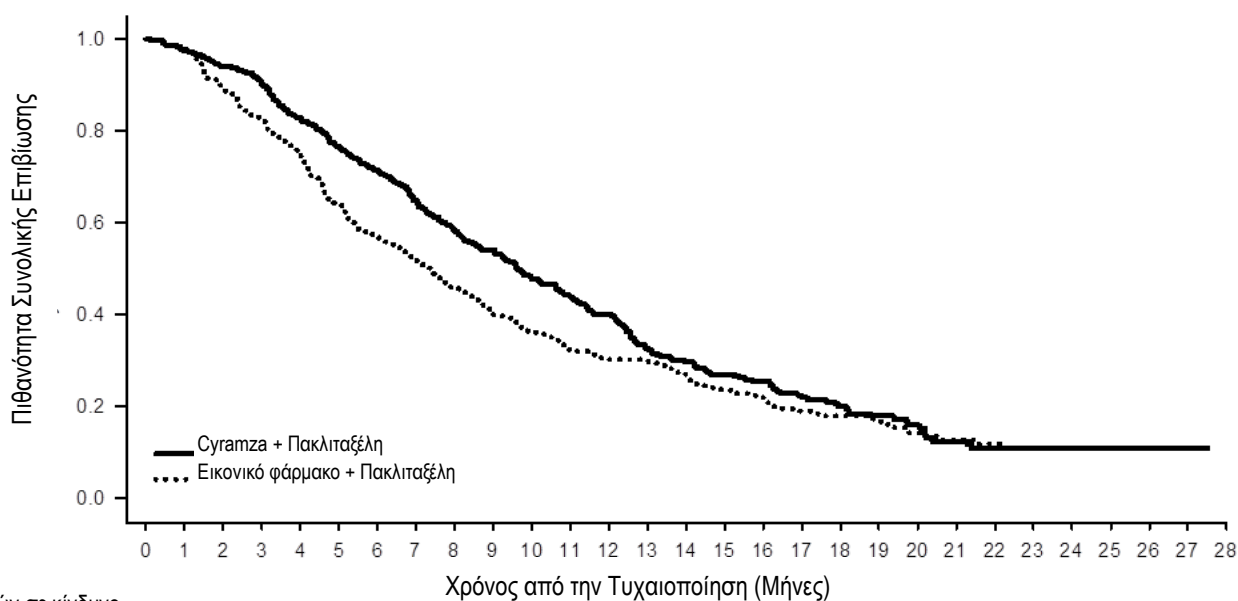
Παρατηρήθηκε αύξηση της διάμεσης PFS κατά 1,5 μήνες υπέρ του σκέλους της συνδυαστικής θεραπείας Cyramza και πακλιταξέλης: 4,4 μήνες στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας Cyramza και πακλιταξέλης έναντι 2,9 μήνες στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας εικονικού φαρμάκου και πακλιταξέλης. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR πλήρης ανταπόκριση [complete response, CR] + μερική ανταπόκριση [partial response, PR]) ήταν σημαντικά βελτιωμένο στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (αναλογία πιθανοτήτων = 2,140, 95 % CI: 1,499 έως 3,160,  $p = 0,0001$ ). Το ORR στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας Cyramza και πακλιταξέλης ήταν 27,9 %, ενώ στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας εικονικού φαρμάκου και πακλιταξέλης ήταν 16,1 %. Βελτιώσεις σε OS και PFS παρατηρήθηκαν σταθερά σε προκαθορισμένες υποομάδες με βάση την ηλικία, το φύλο και τη φυλή, καθώς και στις περισσότερες άλλες προκαθορισμένες υποομάδες. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

**Πίνακας 9: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας – Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (Intent to treat, ITT)**

|                                                               | <b>Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη<br/>N = 330</b> | <b>Εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πακλιταξέλη<br/>N = 335</b> |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Συνολική επιβίωση, μήνες                                      |                                                        |                                                                 |
| Διάμεση τιμή (95 % CI)                                        | 9,6 (8,5, 10,8)                                        | 7,4 (6,3, 8,4)                                                  |
| Αναλογία κινδύνου (95 % CI)                                   | 0,807 (0,678, 0,962)                                   |                                                                 |
| Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς | 0,0169                                                 |                                                                 |
| Ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση, μήνες                       |                                                        |                                                                 |
| Διάμεση τιμή (95 % CI)                                        | 4,4 (4,2, 5,3)                                         | 2,9 (2,8, 3,0)                                                  |
| Αναλογία κινδύνου (95 % CI)                                   | 0,635 (0,536, 0,752)                                   |                                                                 |
| Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς | < 0,0001                                               |                                                                 |
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (CR +PR)                  |                                                        |                                                                 |
| Ποσοστό % (95 % CI)                                           | 27,9 (23,3, 33,0)                                      | 16,1 (12,6, 20,4)                                               |
| Αναλογία πιθανοτήτων                                          | 2,140 (1,449, 3,160)                                   |                                                                 |
| Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου CMH                 | 0,0001                                                 |                                                                 |

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

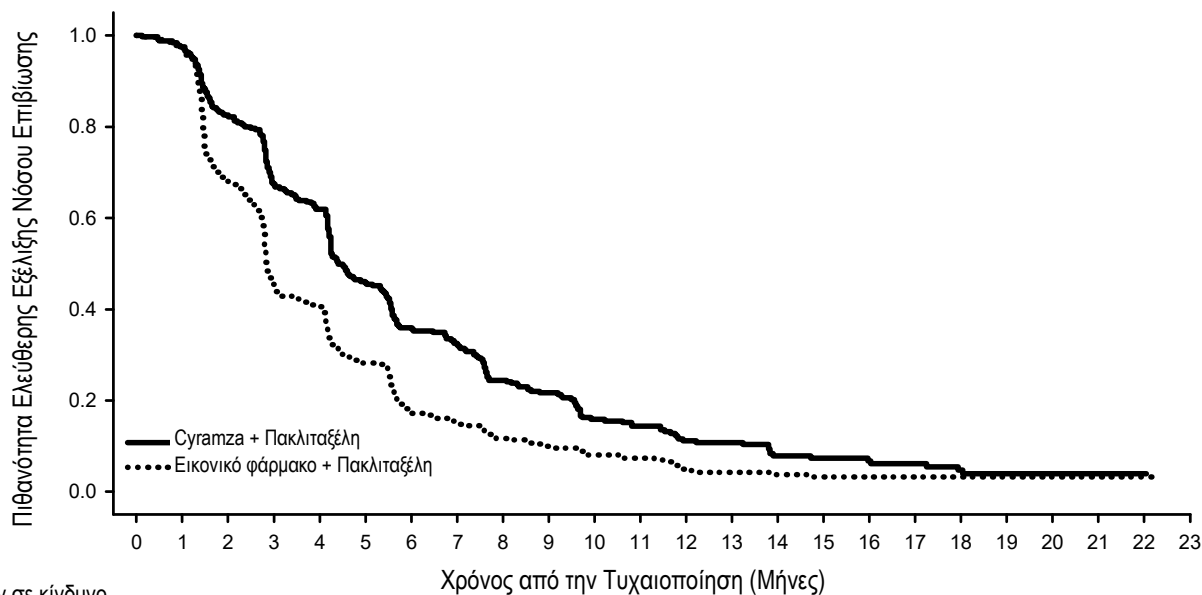
**Εικόνα 1: Καμπύλες της συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πακλιταξέλη στη μελέτη RAINBOW**



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

**Εικόνα 2: Καμπύλες της ελεύθερης εξέλιξης νόσου επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πακλιταξέλη στη μελέτη RAINBOW**



Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

|                                |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Cyramza + Πακλιταξέλη          | 330 | 259 | 188 | 104 | 70 | 43 | 28 | 15 | 11 | 7 | 3 | 1 |
| Εικονικό φάρμακο + Πακλιταξέλη | 335 | 214 | 124 | 50  | 34 | 21 | 12 | 8  | 5  | 3 | 3 | 3 |

#### Μελέτη REGARD

Η μελέτη REGARD, μία πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, μελέτη του Cyramza σε συνδυασμό με βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με BSC, διεξήχθη σε 355 ασθενείς με τοπικά υποτροπιάζοντα και ανεγχείρητο ή μεταστατικό γαστρικό καρκίνο (συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος ΓΟΣ) μετά από

χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνη ή φθοριοπυριμιδίνη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ελεύθερη εξέλιξη νόσου επιβίωση (PFS). Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν εμφανίσει εξέλιξη νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός 4 μηνών μετά την τελευταία δόση της θεραπείας πρώτης γραμμής για τη μεταστατική νόσο ή κατά τη διάρκεια της επικουρικής θεραπείας ή εντός 6 μηνών μετά την τελευταία δόση της επικουρικής θεραπείας, καθώς και να έχουν Κατάσταση Απόδοσης (PS) 0-1 κατά ECOG. Για να ενταχθούν στη μελέτη, οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν ολική χολερυθρίνη  $\leq 1,5$  mg/dl και AST και ALT  $\leq 3$  φορές την ULN ή  $\leq 5$  φορές την ULN σε περίπτωση ύπαρξης ηπατικών μεταστάσεων.

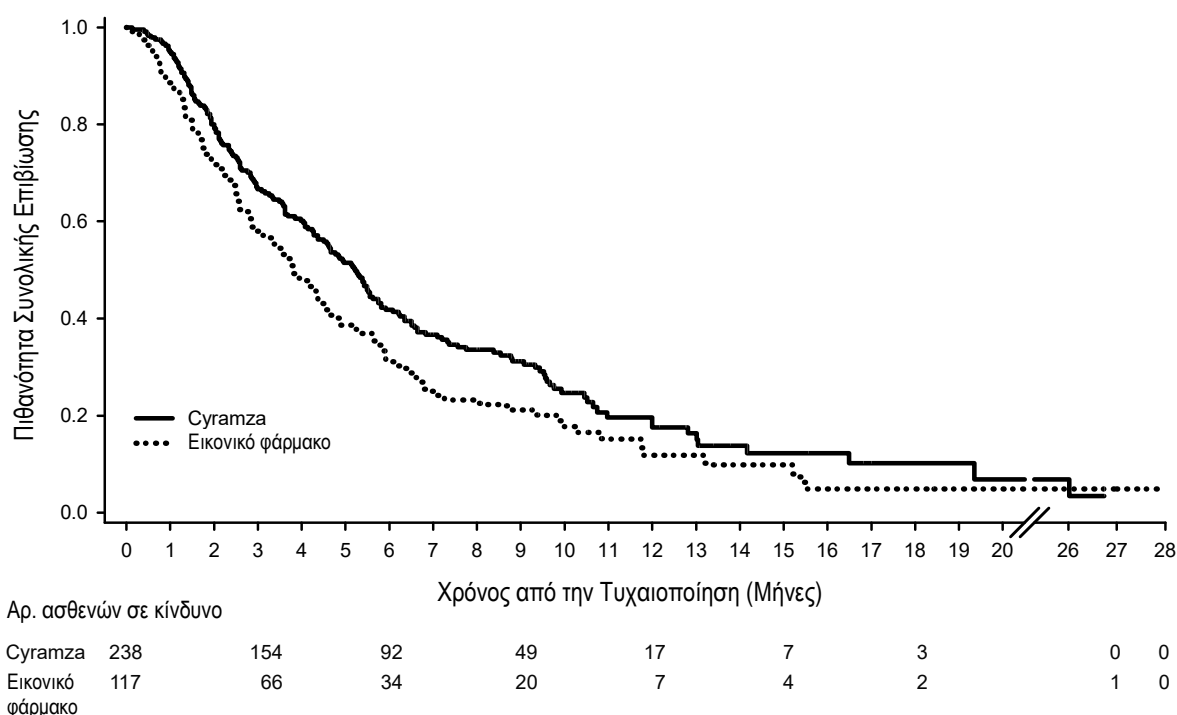
Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν ενδοφλέβια έγχυση Cyramza 8 mg/kg (n = 238) ή εικονικού φαρμάκου (n = 117) κάθε 2 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση ήταν διαστρωματωμένη με βάση την απώλεια σωματικού βάρους στο διάστημα των προηγούμενων 3 μηνών ( $\geq 10$  % έναντι  $< 10$  %), τη γεωγραφική περιοχή και την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου (γαστρικός έναντι ΓΟΣ). Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την ένταξη στη μελέτη ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες. Η Κατάσταση Απόδοσης (PS) κατά ECOG ήταν 1 για 72 % των ασθενών. Στη μελέτη REGARD δεν εντάχθηκαν ασθενείς με ηπατική κίρρωση κατηγορίας B ή Γ κατά Child-Pugh. Ποσοστό 11 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Cyramza και 6 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συνολική επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,776, 95 % CI: 0,603 έως 0,998, p = 0,0473) και αντιστοιχούσε σε μείωση 22 % του κινδύνου θανάτου και σε αύξηση της διάρκειας επιβίωσης σε 5,2 μήνες για το Cyramza από 3,8 μήνες για το εικονικό φάρμακο. Η ελεύθερη εξέλιξη νόσου επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR=0,483, 95 % CI: 0,376 έως 0,620, p < 0,0001) και αντιστοιχούσε σε μείωση 52 % του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου και σε αύξηση της διάρκειας PFS σε 2,1 μήνες για το Cyramza έναντι 1,3 μήνες για το εικονικό φάρμακο. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας – Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)**

|                                                               | <b>Cyramza<br/>N=238</b> | <b>Εικονικό φάρμακο<br/>N=117</b> |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Συνολική επιβίωση, μήνες                                      |                          |                                   |
| Διάμεση τιμή (95 % CI)                                        | 5,2 (4,4, 5,7)           | 3,8 (2,8, 4,7)                    |
| Αναλογία κινδύνου (95 % CI)                                   | 0,776 (0,603, 0,998)     |                                   |
| Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς | 0,0473                   |                                   |
| Ελεύθερη εξέλιξη νόσου επιβίωση, μήνες                        |                          |                                   |
| Διάμεση τιμή (95 % CI)                                        | 2,1 (1,5, 2,7)           | 1,3 (1,3, 1,4)                    |
| Αναλογία κινδύνου (95 % CI)                                   | 0,483 (0,376, 0,620)     |                                   |
| Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς | < 0,0001                 |                                   |
| Ποσοστό % PFS στις 12 εβδομάδες (95 % CI)                     | 40,1 (33,6, 46,4)        | 15,8 (9,7, 23,3)                  |

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

**Εικόνα 3: Καμπύλες της συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη REGARD**



Βάσει περιορισμένων δεδομένων από ασθενείς με HER2-θετικό γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα ΓΟΣ που συμμετείχαν στη μελέτη REGARD, και ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με τρασουζουμάμπη (μελέτη RAINBOW), θεωρείται απίθανο το Cyramza να έχει βλαβερές επιδράσεις ή ότι δεν έχει καμία επίδραση σε ασθενείς με HER2-θετικό γαστρικό καρκίνο. Αναλύσεις *post hoc* μη διαστρωματωμένων υπο-ομάδων ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη RAINBOW και είχαν λάβει τρασουζουμάμπη ( $n = 39$ ), υποδηλώνουν όφελος επιβίωσης σε αυτούς τους ασθενείς ( $HR=0,679$ , 95 % CI: 0,327 έως 1,419) και αποδεικνύουν όφελος για ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση (PFS) ( $HR=0,399$ , 95 % CI: 0,194 έως 0,822).

#### Καρκίνος του παχέος εντέρου

##### Μελέτη RAISE

Η μελέτη RAISE ήταν μία παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, μελέτη του Cyramza σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου (mCRC), οι οποίοι εμφάνισαν εξέλιξη νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από πρώτης γραμμής θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, οξαλιπλατίνη και μία φθοριοπυριμιδίνη. Οι ασθενείς έπρεπε να είχαν PS=0 ή 1 κατά ECOG και να είχαν εμφανίσει εξέλιξη νόσου εντός 6 μηνών από την τελευταία χορήγηση της αγωγής πρώτης γραμμής. Οι ασθενείς έπρεπε να είχαν ικανοποιητική ηπατική και νεφρική λειτουργία και κατάσταση πήξης. Ασθενείς με ιστορικό μη ελεγχόμενης κληρονομικής ή επίκτητης αιμορραγίας ή διαταραχών πήξης, πρόσφατο ιστορικό σοβαρής (Βαθμού  $\geq 3$ ) αιμορραγίας ή όσοι είχαν εμφανίσει αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο (ΑΘΕ) εντός διαστήματος 12 μηνών πριν την τυχαιοποίηση, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Επιπλέον, εξαιρέθηκαν ασθενείς εάν είχαν εμφανίσει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο, Βαθμού 4 υπέρταση, Βαθμού 3 πρωτεϊνουρία, Βαθμού 3-4 αιμορραγικό επεισόδιο ή διάτρηση εντέρου κατά τη διάρκεια θεραπείας πρώτης γραμμής με μπεβασιζουμάμπη.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1.072 ασθενείς (1:1) να λάβουν είτε Cyramza ( $n = 536$ ) σε δοσολογία 8 mg/kg ή εικονικό φάρμακο ( $n = 536$ ), σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI. Όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως. Το δοσολογικό σχήμα του FOLFIRI ήταν: ιρινοτεκάνη 180 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη για διάστημα 90 λεπτών και φυλλινικό οξύ 400 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενο συγχρόνως για διάστημα 120 λεπτών. Ακολουθώς, χορήγηση bolus 5-φθοριοουρακίλης (5-FU)

400 mg/m<sup>2</sup> για διάστημα 2 έως 4 λεπτών και στη συνέχεια χορήγηση 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> με συνεχή έγχυση για διάστημα 46 έως 48 ώρες. Οι θεραπευτικοί κύκλοι και για τα δύο σκέλη της αγωγής επαναλαμβάνονταν κάθε 2 εβδομάδες. Στους ασθενείς που διέκοψαν ένα ή περισσότερα συστατικά της αγωγής λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, επιτράπη η συνέχιση της αγωγής με τα υπόλοιπα συστατικά έως την εμφάνιση εξέλιξης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (OS), ενώ τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ελεύθερη εξέλιξη νόσου επιβίωση (PFS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και την ποιότητα ζωής (QoL), χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο QLQ-C30 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (EORTC). Η τυχαίοποίηση ήταν διαστρωματωμένη με βάση τη γεωγραφική περιοχή, τον KRAS τύπο του όγκου (μεταλλαγμένος ή φυσικός τύπος) και το διάστημα ως την εξέλιξη νόσου (TTP) μετά την έναρξη της θεραπείας πρώτης γραμμής (< 6 μήνες έναντι ≥ 6 μήνες).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στην μελέτη στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (Intent To Treat population, ITT) ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη και 40 % των ασθενών ήταν ≥ 65 ετών, 57 % των ασθενών ήταν άνδρες, 76 % ήταν Λευκοί και 20 % Ασιάτες, 49 % είχαν PS=0 κατά ECOG, 49 % των ασθενών είχε όγκους με μετάλλαξη στο KRAS και για 24 % των ασθενών το διάστημα ως την εξέλιξη νόσου (TTP) ήταν < 6 μήνες, μετά την έναρξη της θεραπείας πρώτης γραμμής. Συστηματική αντινεοπλασματική αγωγή μετά τη διακοπή της θεραπείας δόθηκε σε 54 % των ασθενών που έλαβαν Cyramza και σχήμα FOLFIRI και σε 56 % των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σχήμα FOLFIRI.

Η συνολική επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza και σχήμα FOLFIRI συγκριτικά με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο και σχήμα FOLFIRI (HR=0,844, 95 % CI: 0,730 έως 0,976, p = 0,0219). Υπήρξε αύξηση στη διάμεση επιβίωση κατά 1,6 μήνες υπέρ του σκέλους Cyramza και σχήματος FOLFIRI: 13,3 μήνες στο σκέλος Cyramza και FOLFIRI και 11,7 μήνες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου και FOLFIRI. Η ελεύθερη εξέλιξη νόσου επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza και σχήμα FOLFIRI συγκριτικά με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο και FOLFIRI (HR=0,793, 95 % CI: 0,697 έως 0,903, p = 0,0005). Υπήρξε αύξηση στη διάμεση PFS κατά 1,2 μήνες υπέρ του σκέλους Cyramza και σχήμα FOLFIRI: 5,7 μήνες στο σκέλος Cyramza και FOLFIRI και 4,5 μήνες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου και FOLFIRI. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας φαίνονται στον Πίνακα 11 και τις Εικόνες 4 και 5.

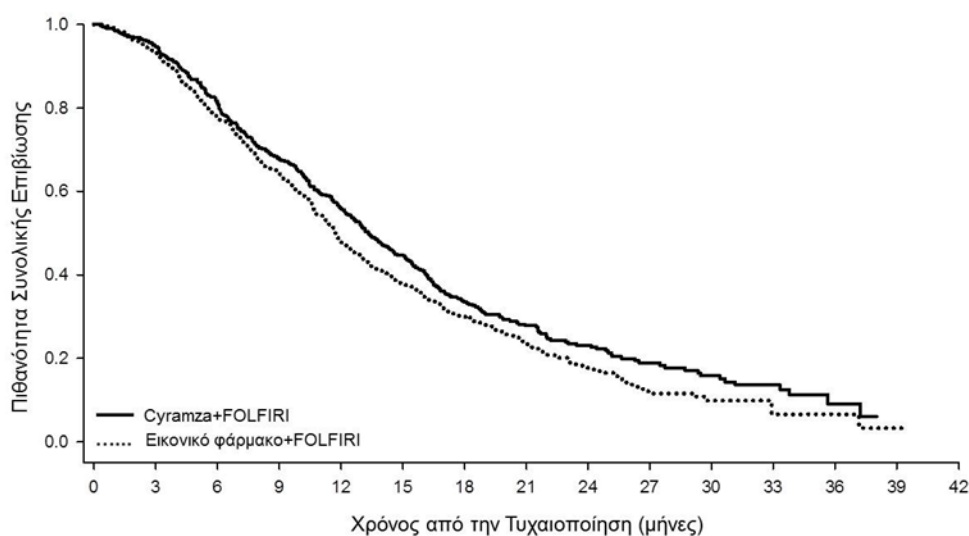
Διεξήχθησαν προκαθορισμένες αναλύσεις για OS και PFS βάσει διαστρωματωμένων παραγόντων. Η Αναλογία Κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση (OS) ήταν 0,82 (95 % CI: 0,67 έως 1,0), στους ασθενείς με όγκο φυσικού τύπου ως προς KRAS και 0,89 (95 % CI: 0,73 έως 1,09) στους ασθενείς με όγκο που φέρει μετάλλαξη στο KRAS. Στους ασθενείς με TTP ≥ 6 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής πρώτης γραμμής, το HR για OS ήταν 0,86 (95 % CI: 0,73 έως 1,01) και 0,86 (95 % CI: 0,64 έως 1,13) στους ασθενείς με TTP < 6 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής πρώτης γραμμής. Προκαθορισμένες αναλύσεις για τα OS και PFS σε υπο-ομάδες με βάση την ηλικία (< 65 και ≥ 65 έτη), το φύλο, τη φυλή, το PS (0 ή ≥ 1) κατά ECOG, τον αριθμό των οργάνων που έχουν επηρεαστεί, την ύπαρξη μόνο ηπατικών μεταστάσεων, την εντόπιση του πρωτογενή όγκου (κόλον ή ορθό), τα επίπεδα καρκινοεμβρυονικού αντιγόνου (< 200 μg/l, ≥ 200 μg/l), έδειξαν όλες θεραπευτική επίδραση υπέρ της αγωγής με Cyramza και σχήμα FOLFIRI έναντι του εικονικού φαρμάκου και σχήματος FOLFIRI. Στις 32 από τις 33 προκαθορισμένες αναλύσεις των υπο-ομάδων για OS, το HR ήταν < 1,0. Η μοναδική υπο-ομάδα με HR > 1 αφορούσε ασθενείς με εξέλιξη νόσου, από την έναρξη της αγωγής πρώτης γραμμής με μπεβασιζουμάμπη, σε διάστημα < 3 μήνες (HR= 1,02 [95 % CI: 0,68 έως 1,55]). Αυτή η υπο-ομάδα μπορεί να θεωρηθεί ότι αφορά σε ασθενείς με επιθετική νόσο, σχετικά ανθεκτική σε θεραπεία πρώτης γραμμής. Ασθενείς που εμφάνισαν ουδετεροπενία είχαν μεγαλύτερη διάμεση OS, και στα δύο θεραπευτικά σκέλη, από αυτούς που δεν εμφάνισαν ουδετεροπενία. Η διάμεση OS στους ασθενείς που εμφάνισαν οποιουδήποτε βαθμού ουδετεροπενία ήταν μεγαλύτερη στο σκέλος ραμουσιρουμάμπης (16,1 μήνες), σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (12,6 μήνες). Η διάμεση OS στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν ουδετεροπενία ήταν 10,7 μήνες και στα δύο θεραπευτικά σκέλη.

**Πίνακας 11: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας – Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)**

|                                                               | <b>Cyramza και FOLFIRI<br/>N = 536</b> | <b>Εικονικό φάρμακο<br/>και FOLFIRI<br/>N = 536</b> |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Συνολική επιβίωση, μήνες                                      |                                        |                                                     |
| Διάμεση τιμή (95 % CI)                                        | 13,3 (12,4, 14,5)                      | 11,7 (10,8, 12,7)                                   |
| Αναλογία κινδύνου (95 % CI)                                   | 0,84 (0,73, 0,98)                      |                                                     |
| Τιμή p (p-value) διαστρωματώμενου ελέγχου λογαριθμικής σειράς | 0,022                                  |                                                     |
| Ελεύθερη εξέλιξη νόσου επιβίωση, μήνες                        |                                        |                                                     |
| Διάμεση τιμή (95 % CI)                                        | 5,7 (5,5, 6,2)                         | 4,5 (4,2, 5,4)                                      |
| Αναλογία κινδύνου (95 % CI)                                   | 0,79 (0,70, 0,90)                      |                                                     |
| Τιμή p (p-value) διαστρωματώμενου ελέγχου λογαριθμικής σειράς | < 0,001                                |                                                     |

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

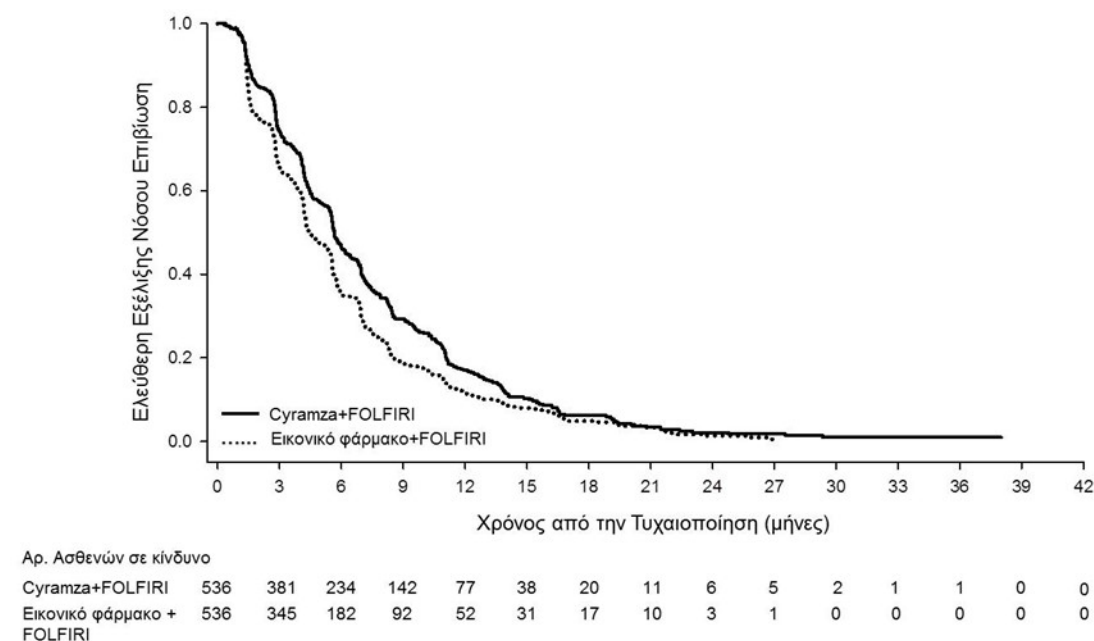
**Εικόνα 4: Καμπύλες της συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI στη μελέτη RAISE**



Αρ. Ασθενών σε κίνδυνο

|                              |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Cyramza+FOLFIRI              | 536 | 497 | 421 | 345 | 269 | 195 | 114 | 78 | 53 | 34 | 22 | 12 | 4 | 0 | 0 |
| Εικονικό φάρμακο<br>+FOLFIRI | 536 | 486 | 400 | 329 | 228 | 166 | 108 | 66 | 44 | 22 | 10 | 2  | 2 | 1 | 0 |

**Εικόνα 5: Καμπύλες της ελεύθερης εξέλιξης νόσου επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σχήμα FOLFIRI στη μελέτη RAISE**



Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ήταν παρόμοιο και στα δύο θεραπευτικά σκέλη (13,4 % έναντι 12,5 %, για ραμουσιρουμάμπη και FOLFIRI έναντι εικονικού φαρμάκου και FOLFIRI, αντίστοιχα). Το ποσοστό ελέγχου της νόσου (πλήρης ανταπόκριση συν μερική ανταπόκριση συν σταθερή κατάσταση νόσου) ήταν αριθμητικά υψηλότερο στους ασθενείς υπό ραμουσιρουμάμπη και FOLFIRI έναντι των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο και FOLFIRI (74,1 % έναντι 68,8 %, αντίστοιχα). Αναφορικά με το ερωτηματολόγιο QLQ-C30 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (EORTC), οι ασθενείς του θεραπευτικού σκέλους της ραμουσιρουμάμπης και FOLFIRI ανέφεραν παροδική μείωση της ποιότητας ζωής συγκριτικά με τους ασθενείς στο θεραπευτικό σκέλος του εικονικού φαρμάκου και FOLFIRI, για τις περισσότερες ερωτήσεις. Μετά τον πρώτο μήνα αγωγής, αναφέρθηκαν λίγες διαφορές μεταξύ των θεραπευτικών σκελών της μελέτης.

#### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

##### *Μελέτη RELAY*

Η μελέτη RELAY ήταν μια παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης 3 του Cyramza σε συνδυασμό με ερλοτινίμη έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ερλοτινίμη στην οποία τυχαιοποιήθηκαν (1:1) 449 ασθενείς με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), οι οποίοι κατά την είσοδο στη μελέτη έφεραν μεταλλάξεις που ενεργοποιούν τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) με απαιοποίηση του εξονίου 19 ή σημειακή μετάλλαξη L858R στο εξόνιο 21 και που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Οι κατάλληλοι ασθενείς είχαν Κατάσταση Απόδοσης (PS) κατά ECOG 0 ή 1. Ασθενείς με μεταστάσεις στο ΚΝΣ ή με γνωστές μεταλλάξεις T790M του EGFR κατά την έναρξη της μελέτης, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, με καρδιαγγειακά συμβλήματα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είχαν εμφανίσει οποιοδήποτε αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο εντός 6 μηνών πριν από την ένταξη στη μελέτη, εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στη μελέτη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Το 77 % των ασθενών ήταν Ασιάτες και το 22 % ήταν Καυκάσιοι. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cyramza συν ερλοτινίμη παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο συν ερλοτινίμη (Πίνακας 12). Συνεπή αποτελέσματα

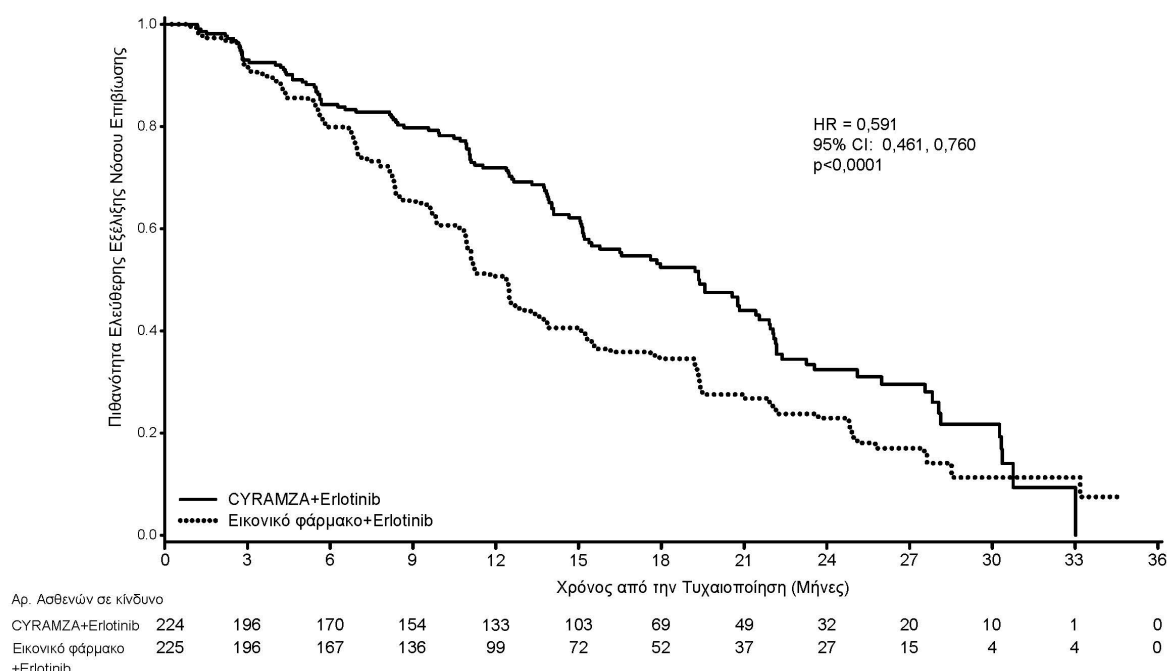
παρατηρήθηκαν σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των απαλοιφών του εξονίου 19 και της υποκατάστασης του εξονίου 21 (L858R), της ηλικίας, της φυλής (Καυκάσιοι HR: 0,618, Ασιάτες HR: 0,638), των καπνιστών και των όσων δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές. Τα δεδομένα συνολικής επιβίωσης ήταν ανώριμα κατά το χρόνο της πρώτης ανάλυσης της PFS (17,6 % ωριμότητα). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της RELAY φαίνονται στον Πίνακα 12 και στην Εικόνα 6.

**Πίνακας 12: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας της μελέτης RELAY – Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)**

|                                                                                      | Cyramza σε συνδυασμό με<br>ερλοτινίμπη<br>N = 224 | Εικονικό φάρμακο σε<br>συνδυασμό με ερλοτινίμπη<br>N = 225 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση</b>                                          |                                                   |                                                            |
| Αριθμός συμβάντων (%)                                                                | 122 (54,5)                                        | 158 (70,2)                                                 |
| Διάμεση τιμή - μήνες<br>(95 % CI)                                                    | 19,4 (15,38, 21,55)                               | 12,4 (10,97, 13,50)                                        |
| Αναλογία κινδύνου (95 %<br>CI)                                                       | 0,591 (0,461, 0,760)                              |                                                            |
| Τιμή p (p-value)<br>διαστρωματωμένου<br>ελέγχου λογαριθμικής<br>σειράς               | < 0,0001                                          |                                                            |
| <b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (Πλήρης ανταπόκριση + Μερική ανταπόκριση)</b> |                                                   |                                                            |
| Ποσοστό % (95 % CI)                                                                  | 76 (70,8, 81,9)                                   | 75 (69,0, 80,3)                                            |
| CR, N (%)                                                                            | 3 (1,3)                                           | 2 (0,9)                                                    |
| PR, N (%)                                                                            | 168 (75,0)                                        | 166 (73,8)                                                 |
| <b>Διάρκεια της ανταπόκρισης</b>                                                     | <b>N = 171</b>                                    | <b>N = 168</b>                                             |
| Αριθμός συμβάντων (%)                                                                | 101 (59,1)                                        | 128 (76,2)                                                 |
| Διάμεση τιμή - μήνες<br>(95 % CI)                                                    | 18,0 (13,86, 19,78)                               | 11,1 (9,69, 12,29)                                         |
| Αναλογία κινδύνου (95 %<br>CI)                                                       | 0,619 (0,477, 0,805)                              |                                                            |
| Τιμή p (p-value) μη<br>διαστρωματωμένου<br>ελέγχου λογαριθμικής<br>σειράς            | 0,0003                                            |                                                            |

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NR= δεν επιτεύχθηκε, CR= πλήρης ανταπόκριση, PR= μερική ανταπόκριση. Τα καταληκτικά σημεία ήταν άλφα-προστατευμένα.

**Εικόνα 6: Καμπύλες της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με ερλοτινίμη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ερλοτινίμη στη μελέτη RELAY**



Μια τελική ανάλυση της OS, για την οποία η μελέτη δεν είχε ισχύ, πραγματοποιήθηκε σε 297 συμβάντα (ωριμότητα 66,1 %). Η διαστρωματωμένη HR για την OS ήταν 0,98 [95 % CI 0,78 – 1,24,  $p = 0,864$ ] με διάμεση OS τους 51,1 μήνες [95 % CI 44,85 – 57,26] για το Cyramza με ερλοτινίμη έναντι των 46,0 μηνών [95 % CI 43,56 – 53,03] για το εικονικό φάρμακο με την ερλοτινίμη.

#### Μελέτη REVEL

Η μελέτη REVEL, μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη του Cyramza σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, διεξήχθη σε 1.253 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC πλακώδους ή μη πλακώδους ιστολογικού τύπου, με πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από μία θεραπεία βασισμένη σε πλατίνη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1, για να λάβουν Cyramza σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη ( $n = 628$ ) ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη ( $n = 625$ ). Η τυχαιοποίηση ήταν διαστρωματωμένη με βάση τη γεωγραφική περιοχή, το φύλο, την προηγούμενη θεραπεία συντήρησης και την Κατάσταση Απόδοσης (PS) κατά ECOG. Το Cyramza σε δοσολογία 10 mg/kg ή το εικονικό φάρμακο και η ντοσεταξέλη σε δοσολογία 75 mg/m<sup>2</sup> χορηγήθηκαν το καθένα με ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών. Στα κέντρα της Ανατολικής Ασίας χορηγήθηκε μειωμένη δόση ντοσεταξέλης 60 mg/m<sup>2</sup> κάθε 21 ημέρες. Ασθενείς με πρόσφατη σοβαρή πνευμονική, γαστρεντερική ή μετεγχειρητική αιμορραγία, ενδείξεις αιμορραγίας στο ΚΝΣ, διήθηση του όγκου στους μείζονες αεραγωγούς ή μείζονα αιμοφόρα αγγεία, σπηλαιώση εντός του όγκου και ιστορικό σοβαρών αιμορραγιών ή μη ελεγχόμενων διαταραχών θρόμβωσης, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Επιπλέον, εξαιρέθηκαν ασθενείς που λάμβαναν οποιαδήποτε αντιπηκτική αγωγή και/ή ήταν σε χρόνια αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη σκευάσματα ή άλλους αντι-αιμοπεταλιακούς παράγοντες καθώς και όσοι δεν είχαν λάβει θεραπεία για κλινικά ασταθείς μεταστάσεις εγκεφάλου/ΚΝΣ. Επιτρεπόταν η χρήση ασπιρίνης σε δόσεις έως 325 mg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4). Μικρός αριθμός μη Καυκάσιων, κυρίως Μαύρων ασθενών (2,6 %) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Ως εκ τούτου, υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για το συνδυασμό ραμουσιρουμάμπης και ντοσεταξέλης σε αυτούς τους ασθενείς με προχωρημένο NSCLC καθώς και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, καρδιαγγειακή νόσο και παχυσαρκία.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας: η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη, 67 % των ασθενών ήταν άνδρες, 82 % ήταν Καυκάσιοι, 13 % ήταν Ασιάτες, η Κατάσταση Απόδοσης (PS) κατά ECOG ήταν 0 για 32 % των ασθενών, 1 για 67 % των ασθενών, 73 % των ασθενών είχαν μη πλακώδη ιστολογικό τύπο και 26 % είχαν πλακώδη ιστολογικό τύπο. Οι πιο συνήθεις προηγούμενες θεραπείες περιλάμβαναν πεμετρεξίδη (38 %), γεμισιταβίνη (25 %), ταξάνη (24 %) και μπεβασιζουμάμπη (14 %), 22 % των ασθενών έλαβαν προηγούμενη θεραπεία συντήρησης. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας με ντοσεταξέλη ήταν 14,1 εβδομάδες για το θεραπευτικό σκέλος της ραμουσιρουμάμπης σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη (με διάμεσο αριθμό χορηγούμενων εγχύσεων 4,0) και 12,0 εβδομάδες για το θεραπευτικό σκέλος του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη (με διάμεσο αριθμό χορηγούμενων εγχύσεων 4,0).

Η συνολική επιβίωση (OS) βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza και ντοσεταξέλη έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ντοσεταξέλη (HR=0,857, 95 % CI: 0,751 έως 0,979,  $p = 0,024$ ). Υπήρξε αύξηση στη διάμεση επιβίωση κατά 1,4 μήνες, υπέρ του σκέλους Cyramza και ντοσεταξέλης: 10,5 μήνες στο σκέλος Cyramza και ντοσεταξέλης και 9,1 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου με ντοσεταξέλη. Η ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση (PFS) βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza και ντοσεταξέλη, έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ντοσεταξέλη (HR=0,762, 95 % CI: 0,677 έως 0,859,  $p < 0,001$ ). Υπήρξε αύξηση της διάρκειας PFS κατά 1,5 μήνες, υπέρ του σκέλους Cyramza και ντοσεταξέλης: 4,5 μήνες στο σκέλος Cyramza και ντοσεταξέλης και 3 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου με ντοσεταξέλη. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένο στους ασθενείς που έλαβαν Cyramza και ντοσεταξέλη, έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ντοσεταξέλη (22,9 % έναντι 13,6 %,  $p < 0,001$ ). Η κύρια ανάλυση Ποιότητας Ζωής (QoL analysis) έδειξε παρόμοιο χρόνο επιδείνωσης όλων των αποτελεσμάτων στην Κλίμακα Συμπτωμάτων Καρκίνου του Πνεύμονα (Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)) μεταξύ των θεραπευτικών σκελών.

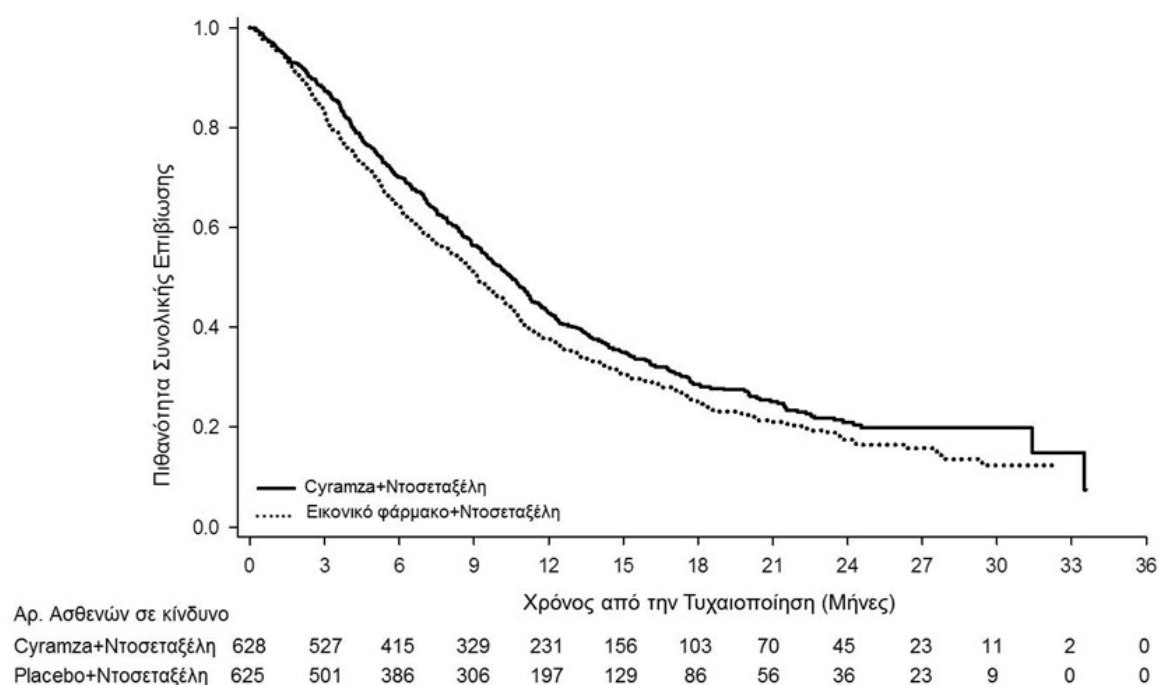
Σταθερή βελτίωση (ραμουσιρουμάμπη και ντοσεταξέλη έναντι εικονικού φαρμάκου και ντοσεταξέλης) παρατηρήθηκε σε σημαντικές υποκατηγορίες των PFS και OS. Στις υποκατηγορίες OS περιλαμβάνονταν τα εξής: μη πλακώδης ιστολογικός τύπος (HR=0,83, 95 % CI: 0,71 έως 0,97, διάμεση OS [mOS]: 11,1 έναντι 9,7 μήνες) και πλακώδης ιστολογικός τύπος (HR=0,88, 95 % CI: 0,69 έως 1,13, mOS: 9,5 έναντι 8,2 μήνες), ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία συντήρησης (HR=0,69, 95 % CI: 0,51 έως 0,93, mOS: 14,4 έναντι 10,4 μήνες), χρονικό διάστημα από την έναρξη προηγούμενης θεραπείας < 9 μήνες (HR=0,75, 95 % CI: 0,64 έως 0,88, mOS: 9,3 έναντι 7,0 μήνες), ασθενείς < 65 ετών (HR=0,74, 95 % CI: 0,62 έως 0,87, mOS: 11,3 έναντι 8,9 μήνες). Παρατηρήθηκε μία τάση λιγότερης αποτελεσματικότητας με την αύξηση της ηλικίας, σε ασθενείς που λάμβαναν ραμουσιρουμάμπη και ντοσεταξέλη για την αντιμετώπιση προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, με εξέλιξη νόσου μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνη (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των θεραπευτικών σκελών, στους ασθενείς  $\geq 65$  ετών (OS HR=1,10, 95 % CI: 0,89 έως 1,36, διάμεση OS [mOS]: 9,2 έναντι 9,3 μήνες, βλ. παράγραφο 4.4), τους ασθενείς που είχαν πριν λάβει θεραπεία με ταξάνες (HR=0,81, 95 % CI: 0,62 έως 1,07, mOS 10,8 έναντι 10,4 μήνες) και σε όσους το χρονικό διάστημα από την έναρξη της προηγούμενης θεραπείας ήταν  $\geq 9$  μήνες (HR=0,95, 95 % CI: 0,75 έως 1,2, mOS: 13,7 έναντι 13,3 μήνες). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας φαίνονται στον Πίνακα 13.

**Πίνακας 13: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας – Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)**

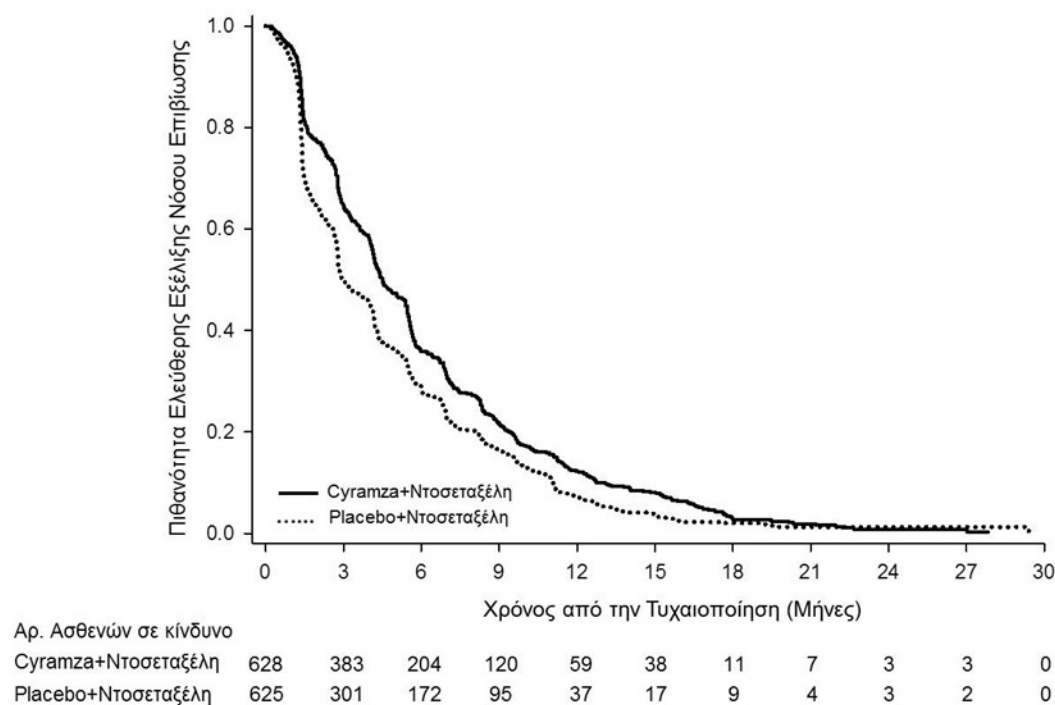
|                                                                  | Cyramza και ντοσεταξέλη<br>N = 628 | Εικονικό φάρμακο και<br>ντοσεταξέλη<br>N = 625 |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|
| Συνολική επιβίωση, μήνες                                         |                                    |                                                |
| Διάμεση τιμή - μήνες (95 % CI)                                   | 10,5 (9,5, 11,2)                   | 9,1 (8,4, 10,0)                                |
| Αναλογία κινδύνου (95 % CI)                                      | 0,857 (0,751, 0,979)               |                                                |
| Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου<br>ελέγχου λογαριθμικής σειράς | 0,024                              |                                                |
| Ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση,<br>μήνες                       |                                    |                                                |
| Διάμεση τιμή (95 % CI)                                           | 4,5 (4,2, 5,4)                     | 3,0 (2,8, 3,9)                                 |
| Αναλογία κινδύνου (95 % CI)                                      | 0,762 (0,677, 0,859)               |                                                |
| Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου<br>ελέγχου λογαριθμικής σειράς | < 0,001                            |                                                |
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<br>(CR +PR)                  |                                    |                                                |
| Ποσοστό % (95 % CI)                                              | 22,9 (19,7, 26,4)                  | 13,6 (11,0, 16,5)                              |
| Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου<br>ελέγχου CMH                 | < 0,001                            |                                                |

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR= πλήρης ανταπόκριση, PR= μερική ανταπόκριση, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

**Εικόνα 7: Καμπύλες της συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη στη μελέτη REVEL**



**Εικόνα 8: Καμπύλες της ελεύθερης εξέλιξης νόσου επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη στη μελέτη REVEL**



#### Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

##### *Μελέτη REACH-2*

Η REACH-2 ήταν μια παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη του Cyramza σε συνδυασμό με βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) έναντι εικονικού φαρμάκου συν BSC που τυχαιοποίησε (2:1) 292 ασθενείς με HCC οι οποίοι είχαν AFP στον ορό  $\geq 400$  ng/ml κατά την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν εξέλιξη της νόσου ενώ λάμβαναν θεραπεία με sorafenib ή μετά από προηγούμενη θεραπεία με sorafenib ή είχαν δυσανεξία στο sorafenib. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν είχαν Child Pugh A (βαθμολογία  $<7$ ), κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 60$  ml/min και ECOG PS 0 ή 1. Επιπλέον, οι ασθενείς ήταν είτε σε στάδιο B κατά Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) και δεν επιδέχονταν πλέον τοπικοπεριοχική θεραπεία, είτε ήταν σε στάδιο C κατά BCLC. Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις, λεπτομηνιγγική νόσο, μη ελεγχόμενη συμπίεση του νωτιαίου μυελού, ιστορικό ή υπάρχουσα ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή κλινικά σημαντικό ασκίτη, σοβαρή κίρσορραγία κατά τους 3 μήνες πριν από τη θεραπεία ή με γαστρικούς ή με οισοφαγικούς κίρσους υψηλού κινδύνου για αιμορραγία αποκλείστηκαν από την μελέτη. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση. Το κατώτερο όριο για το κριτήριο της αυξημένης τιμής της AFP κατά την ένταξη στη μελέτη REACH-2 καθορίστηκε με βάση τα αποτελέσματα επιβίωσης από μια διερευνητική ανάλυση σε μία προκαθορισμένη υποομάδα, από την μελέτη REACH, μία προηγούμενη ολοκληρωμένη υποστηρικτική κλινική μελέτη φάσης 3 σε 565 ασθενείς με HCC που τυχαιοποιήθηκαν (1:1) είτε σε Cyramza συν BSC είτε σε εικονικό φάρμακο συν BSC και οι οποίοι είχαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια θεραπείας με sorafenib ή μετά από προηγούμενη θεραπεία με sorafenib.

Στη μελέτη REACH-2, τα δημογραφικά στοιχεία κατά την ένταξη στη μελέτη και χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών, εκτός από την AFP, η οποία ήταν χαμηλότερη στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cyramza παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 14). Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας στη REACH-2 υποστηρίχθηκε από στατιστικά

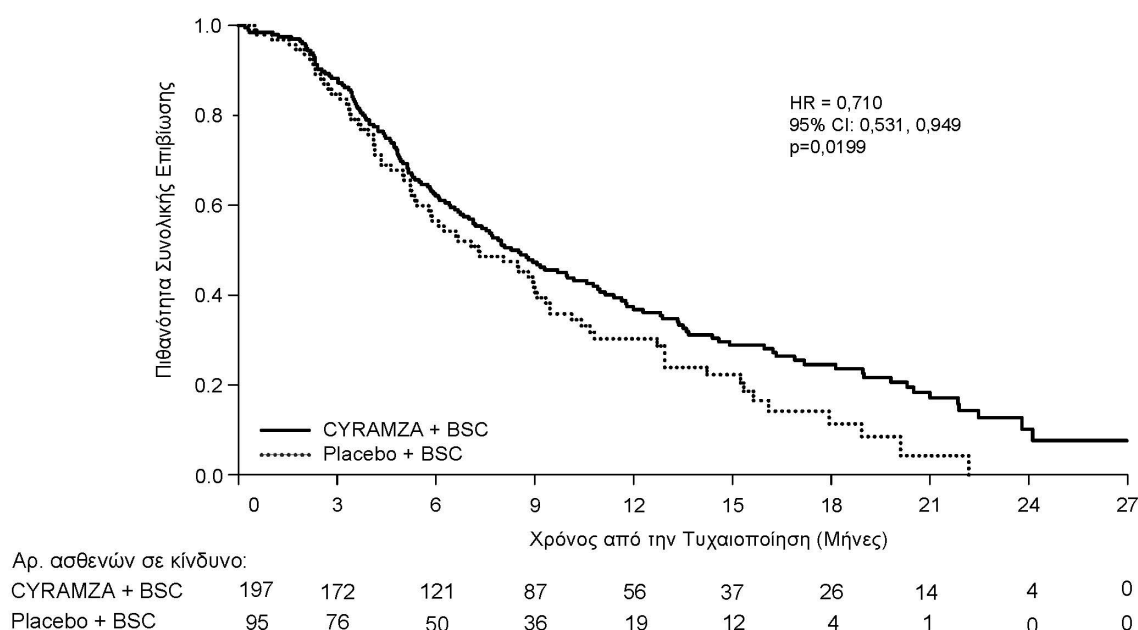
σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Cyramza σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το σχετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα (εκτιμήθηκε με HR) του Cyramza σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν γενικά συνεπές σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της φυλής, της αιτιολογίας της νόσου και του λόγου διακοπής του sorafenib (εξέλιξη της νόσου έναντι δυσανεξίας). Παρατηρήθηκε σχετική συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και αποτελεσματικότητας για τη ραμουσιρουμάμπη στη REACH-2 (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της REACH-2 φαίνονται στον Πίνακα 14 και στην Εικόνα 9.

**Πίνακας 14: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας στη μελέτη REACH-2 – Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)**

|                                                               | Cyramza<br>N = 197   | Εικονικό φάρμακο<br>N = 95 |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|
| Συνολική επιβίωση, μήνες                                      |                      |                            |
| Διάμεση τιμή (95 % CI)                                        | 8,51 (7,00, 10,58)   | 7,29 (5,42, 9,07)          |
| Αναλογία κινδύνου (95 % CI)                                   | 0,710 (0,531, 0,949) |                            |
| Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς | 0,0199               |                            |
| Ελεύθερη εξέλιξης νόσου επιβίωση, μήνες                       |                      |                            |
| Διάμεση τιμή (95 % CI)                                        | 2,83 (2,76, 4,11)    | 1,61 (1,45, 2,69)          |
| Αναλογία κινδύνου (95 % CI)                                   | 0,452 (0,339, 0,603) |                            |
| Τιμή p (p-value) διαστρωματωμένου ελέγχου λογαριθμικής σειράς | < 0,0001             |                            |
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (CR + PR)                 |                      |                            |
| ORR % (95 % CI)                                               | 4,6 (1,7, 7,5)       | 1,1 (0,0, 3,1)             |
| Τιμή p (p-value)                                              | 0,1697               |                            |

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR= πλήρης ανταπόκριση, ORR = ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και PR= μερική ανταπόκριση

**Εικόνα 9: Καμπύλες της Συνολικής Επιβίωσης κατά Kaplan-Meier για το Cyramza έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη REACH-2**



Ασθενείς με Κατάσταση Απόδοσης (Performance Status, PS)  $\geq 2$  σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Οι ασθενείς με βαθμολογία ECOG  $\geq 2$  αποκλείστηκαν από τις μελέτες έγκρισης για όλες τις ενδείξεις. Συνεπώς, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cyramza σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών είναι άγνωστες.

#### Ανοσογονικότητα

Οι ασθενείς στις δύο μελέτες φάσης 3, τη μελέτη RAINBOW και τη μελέτη REGARD, ελέγχθηκαν σε πολλαπλά χρονικά σημεία για την ύπαρξη αντισωμάτων κατά των φαρμάκων (anti-drug antibodies, ADAs). Ελέγχθηκαν δείγματα από 956 ασθενείς: 527 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη και 429 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τον συγκριτικό παράγοντα. Έντεκα (2,2 %) από τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη και δύο (0,5 %) από τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τον συγκριτικό παράγοντα ανέπτυξαν αντισώματα κατά των φαρμάκων. Δεν εμφανίστηκε αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση σε οποιονδήποτε από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα κατά των φαρμάκων. Δεν παρατηρήθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της ραμουσιρουμάμπης σε οποιονδήποτε ασθενή. Τα δεδομένα για την αξιολόγηση των επιδράσεων των αντισωμάτων κατά των φαρμάκων στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια της ραμουσιρουμάμπης είναι ανεπαρκή.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Cyramza σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο γαστρικό αδενοκαρκίνωμα, στο ορθοκολικό αδενοκαρκίνωμα, στον καρκίνο του πνεύμονα, και στον καρκίνο του ήπατος (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική (ΦΚ) της ραμουσιρουμάμπης, ως μονοθεραπείας, αξιολογήθηκαν στην I4T-MC-JVDA, μία πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, φάσης 1 κλινική μελέτη σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς ηλικίας 1 έως 21 ετών για τον προσδιορισμό της συνιστώμενης δόσης στη φάση 2 (Recommended Phase 2 Dose-RP2D). Η κλινική μελέτη περιελάμβανε 2 μέρη. Στο Μέρος Α, η ραμουσιρουμάμπη χορηγήθηκε στη δόση των 8 mg/kg ή 12 mg/kg ενδοφλεβίως για 60 λεπτά κάθε 2 εβδομάδες σε 23 ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς όγκους εκτός του ΚΝΣ. Δεν επιτεύχθηκε μέγιστη ανεκτή δόση. Η RP2D προσδιορίστηκε ότι είναι 12 mg/kg όταν χορηγείται κάθε 2 εβδομάδες. Στο Μέρος Β, η ραμουσιρουμάμπη χορηγήθηκε στην RP2D σε 6 ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς όγκους του ΚΝΣ για αξιολόγηση της ανεκτικότητας σε αυτόν τον πληθυσμό. Δεν παρατηρήθηκαν ανταποκρίσεις όγκου ούτε στο Μέρος Α ούτε στο Β.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ραμουσιρουμάμπης σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη και βινoreλμπίνη έναντι κυκλοφωσφαμίδης και βινoreλμπίνης μόνο, αξιολογήθηκαν στη J1S-MCJV01 (JV01), μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, παγκόσμια μελέτη Φάσης 2 σε 30 παιδιατρικούς ασθενείς και νεαρούς ενήλικες ηλικίας 36 μηνών έως 29 ετών με υποτροπιάζοντα, επανεμφανιζόμενο ή ανθεκτικό δεσμοπλαστικό μικροστρογγυλοκυτταρικό καρκίνο (DSRCT). Η τυχαιοποίηση (2:1) διαστρωματώθηκε με βάση τη σταδιοποίηση στην υποτροπή (μεταστατική νόσος έναντι τοπικά προχωρημένης). Η JV01 δεν εκπλήρωσε το προκαθορισμένο κριτήριο επιτυχίας της μελέτης, το οποίο απαιτούσε 99 % ύστερη πιθανότητα ανωτερότητας ( $HR < 1$ ) ώστε η παρέμβαση να κρίνεται επιτυχής. Στην τελική ανάλυση, σύμφωνα με την ανάλυση συχνοτήτων, η διάμεση PFS ήταν 6,75 μήνες στο πειραματικό σκέλος και 1,71 μήνες στο σκέλος ελέγχου ( $HR$  0,465 [80 % CI: 0,261, 0,827]). Υπήρξε μία μερική ανταπόκριση και μία πλήρης ανταπόκριση στο πειραματικό σκέλος. Μία μερική ανταπόκριση και καμία πλήρης ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο σκέλος ελέγχου. Λόγω του περιορισμένου μεγέθους αυτής της μελέτης, δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ραμουσιρουμάμπης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη και ντοσεταξέλη συγκρίθηκαν με γεμισιταβίνη και ντοσεταξέλη μόνο, αξιολογήθηκαν στην J1S-MC-JV02 (JV02), μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, παγκόσμια μελέτη Φάσης 2 σε 23 παιδιατρικούς ασθενείς και νεαρούς ενήλικες ηλικίας 36 μηνών έως 29 ετών με υποτροπιάζον, επανεμφανιζόμενο ή εξελισσόμενο σάρκωμα αρθρικού υμένα (SS). Η τυχαιοποίηση (2:1) διαστρωματώθηκε με βάση τη σταδιοποίηση στην υποτροπή (μεταστατική νόσος έναντι τοπικά προχωρημένης). Η μελέτη τερματίστηκε χωρίς επίσημη αξιολόγηση του πρωτεύοντος τελικού σημείου PFS, καθώς στην ενδιάμεση ανάλυση ματαιότητας, η JV02 δεν εκπλήρωσε την προκαθορισμένη εμπιστοσύνη 60 % στην υπεροχή της θεραπείας (PFS  $HR$  μικρότερη από 1 για SS). Υπήρξε μία μερική ανταπόκριση και καμία πλήρης ανταπόκριση στο πειραματικό σκέλος. Δεν παρατηρήθηκαν ανταποκρίσεις, πλήρεις ή μερικές, στο σκέλος ελέγχου.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση του δοσολογικού σχήματος των 8 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, οι γεωμετρικοί μέσοι της  $C_{min}$  της ραμουσιρουμάμπης στον ορό πριν από τη χορήγηση της τέταρτης και της έβδομης δόσης της ραμουσιρουμάμπης χορηγούμενης ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο, ήταν 49,5 μg/ml (εύρος 6,3-228 μg/ml) και 74,4 μg/ml (εύρος 13,8-234 μg/ml), αντίστοιχα. Σε ασθενείς με HCC, οι γεωμετρικοί μέσοι της  $C_{min}$  της ραμουσιρουμάμπης στον ορό πριν από τη χορήγηση της δεύτερης, της τέταρτης και της έβδομης δόσης ραμουσιρουμάμπης ήταν 23,5 μg/ml (εύρος 2,9-76,5 μg/ml), 44,1 μg/ml (εύρος 4,2-137 μg/ml) και 60,2 μg/ml (εύρος 18,3-123 μg/ml), αντίστοιχα.

Ακολουθώντας το δοσολογικό σχήμα των 8 mg/kg ραμουσιρουμάμπης κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με FOLFIRI, οι γεωμετρικοί μέσοι της  $C_{min}$  της ραμουσιρουμάμπης στον ορό ήταν 46,3 μg/ml (εύρος 7,7-119 μg/ml) και 65,1 μg/ml (εύρος 14,5-205 μg/ml), πριν από τη χορήγηση της τρίτης και πέμπτης δόσης, αντίστοιχα, σε ασθενείς με mCRC.

Μετά τη χορήγηση του δοσολογικού σχήματος των 10mg/kg κάθε 3 εβδομάδες οι γεωμετρικοί μέσοι της  $C_{min}$  της ραμουσιρουμάμπης στον ορό ήταν 28,3 µg/ml (εύρος 2,5-108 µg/ml) και 38,4 µg/ml (εύρος 3,1-128 µg/ml) πριν από τη χορήγηση της τρίτης και της πέμπτης δόσης, αντίστοιχα, της ραμουσιρουμάμπης χορηγούμενης σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, σε ασθενείς με NSCLC.

Μετά τη χορήγηση του δοσολογικού σχήματος των 10mg/kg ραμουσιρουμάμπης κάθε 2 εβδομάδες, οι γεωμετρικοί μέσοι της  $C_{min}$  της ραμουσιρουμάμπης στον ορό ήταν 68,5 µg/ml (εύρος 20,3-142 µg/ml) και 85,7 µg/ml (εύρος 36,0-197 µg/ml) πριν από τη χορήγηση της τέταρτης και της έβδομης δόσης αντίστοιχα, της ραμουσιρουμάμπης χορηγούμενης σε συνδυασμό με ερλοτινίμη, σε ασθενείς με NSCLC.

### Απορρόφηση

Το Cyramza χορηγείται με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

### Κατανομή

Με βάση την προσέγγιση φαρμακοκινητικής πληθυσμού (population pharmacokinetic approach PopPK), ο μέσος όγκος κατανομής (% συντελεστής διακύμανσης [CV%]) σε σταθερή κατάσταση για τη ραμουσιρουμάμπη ήταν 5,4l (15 %).

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της ραμουσιρουμάμπης δεν έχει μελετηθεί. Τα αντισώματα καθαίρονται κατά κύριο λόγο μέσω καταβολισμού.

### Αποβολή

Με βάση την προσέγγιση PopPK, η μέση κάθαρση (%CV) της ραμουσιρουμάμπης ήταν 0,015 l/ώρα (30 %) και ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 14 ημέρες (20 %).

### Εξάρτηση από το χρόνο και τη δόση

Δεν παρατηρήθηκε σαφής απόκλιση από την αναλογικότητα της δόσης στη φαρμακοκινητική της ραμουσιρουμάμπης από τη δόση των 6 mg/kg έως τη δόση των 20 mg/kg. Παρατηρήθηκε αναλογία συσσώρευσης 1,5 για τη ραμουσιρουμάμπη όταν χορηγήθηκε κάθε 2 εβδομάδες. Με βάση τις προσομοιώσεις με τη χρήση του μοντέλου PopPK, η σταθερή κατάσταση θα έχει επιτευχθεί έως την έκτη δόση.

### Ηλικιωμένοι

Με βάση την προσέγγιση PopPK, δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας  $< 65$  ετών.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ραμουσιρουμάμπης. Με βάση την προσέγγιση PopPK, η έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl]  $\geq 60$  έως  $< 90$  ml/min), μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl  $\geq 30$  έως  $< 60$  ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 15 έως 29 ml/min) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl  $\geq 90$  ml/min).

## Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ραμουσιρουμάμπης. Με βάση την προσέγγιση PopPK, η έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 1,0-1,5 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ULN) και οποιαδήποτε επίπεδα AST ή ολική χολερυθρίνη ≤ 1,0 ULN και AST > ULN) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 1,5-3,0 ULN και οποιαδήποτε επίπεδα AST) ήταν παρόμοια των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (ολική χολερυθρίνη και AST ≤ ULN). Η ραμουσιρουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 3,0 ULN και οποιαδήποτε επίπεδα AST).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση ήταν 165 µg/ml μετά από 8 mg/kg (μελέτη JVDA), 231 µg/ml μετά από 9 mg/kg (μελέτη JV02), 238 µg/ml (CV%=35) μετά από 12 mg/kg (μελέτη JV01) και 285 µg/ml (CV%=26) μετά από 12 mg/kg (μελέτη JVDA), αντίστοιχα. Το C<sub>trough</sub> ήταν 41,6 (CV%=57) και 48,3 µg/mL (CV%=41) την Ημέρα 15 του Κύκλου 1 (n=19) στη μελέτη JV01 και στη μελέτη JVDA, αντίστοιχα.

Η έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς (παιδιά > 12 μηνών και < 21 ετών) με ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένων των όγκων του ΚΝΣ, μετά από μία και μόνη δόση ή πολλαπλές δόσεις των 8 mg/kg ή 12 mg/kg ήταν παρόμοια με την έκθεση των ενηλίκων ασθενών. Επιπλέον, η έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη μετά από δόση 12 mg/kg ήταν παρόμοια στο ηλικιακό εύρος > 12 μηνών έως < 21 ετών.

## Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση την προσέγγιση PopPK, οι ακόλουθες συµμεταβλητές καταδείχθηκε ότι δεν επηρεάζουν την κατανομή της ραμουσιρουμάμπης: ηλικία, φύλο, φυλή, επίπεδα λευκωματίνης. Αυτοί και άλλοι παράγοντες που ερευνήθηκαν είχαν επίδραση < 20 % στην κατανομή της ραμουσιρουμάμπης. Το σωματικό βάρος θεωρείται μια σημαντική συµμεταβλητή της φαρμακοκινητικής της ραμουσιρουμάμπης που υποστηρίζει τη δοσολογία με βάση το σωματικό βάρος.

## Σχέσεις έκθεσης-απόκρισης

### Αποτελεσματικότητα

Οι αναλύσεις έκθεσης-απόκρισης υπέδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα συσχετίστηκε με την έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη, στις εγκριτικές μελέτες. Η αποτελεσματικότητα, όπως μετρήθηκε με βάση τις βελτιώσεις στην OS, σχετίστηκε με αυξημένο εύρος έκθεσης στη ραμουσιρουμάμπη, το οποίο προκλήθηκε από δόση ραμουσιρουμάμπης 8 mg/kg χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες και δόση ραμουσιρουμάμπης 10 mg/kg χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες. Βελτίωση στην PFS συσχετίστηκε επίσης με την αύξηση της έκθεσης στη ραμουσιρουμάμπη για τον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο, τον NSCLC με εξέλιξη νόσου μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνη και τον mCRC.

Στη μελέτη REACH-2 για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, παρατηρήθηκε σχετική συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και αποτελεσματικότητας για τη ραμουσιρουμάμπη, η οποία έδειξε ότι μόνο ασθενείς με έκθεση μεγαλύτερη από τη διάμεση παρουσίασαν βελτίωση στην OS, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, και αυτές οι σχέσεις έκθεσης-αποτελεσματικότητας παρέμειναν μετά από προσπάθειες προσαρμογής για άλλους προγνωστικούς παράγοντες. Παρατηρήθηκε αποτέλεσμα της θεραπείας στην PFS για όλα τα επίπεδα έκθεσης που προέκυψαν από χορήγηση 8mg/kg ραμουσιρουμάμπης κάθε 2 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκε τέτοια σχέση στη μελέτη RELAY για τον NSCLC με 10 mg/kg ραμουσιρουμάμπη συν ερλοτινίμη χορηγούμενα κάθε 2 εβδομάδες.

## Ασφάλεια

Στη μελέτη RAINBOW, η επίπτωση Βαθμού  $\geq 3$  υπέρτασης, ουδετεροπενίας και λευκοπενίας αυξανόταν με την υψηλότερη έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη.

Στη μελέτη RAISE, η επίπτωση της Βαθμού  $\geq 3$  ουδετεροπενίας αυξανόταν με την υψηλότερη έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη.

Στη μελέτη RELAY, δεν αναγνωρίστηκε καμία σχέση έκθεσης-ασφάλειας για τα επιλεγμένα καταληκτικά σημεία ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης Βαθμού  $\geq 3$ , της διάρροιας, της πρωτεϊνουρίας και της δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή.

Στη μελέτη REVEL, η επίπτωση Βαθμού  $\geq 3$  εμπύρετης ουδετεροπενίας και υπέρτασης αυξανόταν με την υψηλότερη έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη.

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες REACH-2 και REACH (ασθενείς με άλφα φετοπρωτεΐνη  $\geq 400$  ng/ml), η επίπτωση της υπέρτασης Βαθμού  $\geq 3$  αυξήθηκε με την υψηλότερη έκθεση στη ραμουσιρουμάμπη.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα για τον έλεγχο της ραμουσιρουμάμπης ως προς το ενδεχόμενο καρκινογόνου δράσης ή γονοτοξικότητας.

Τα όργανα-στόχοι που ταυτοποιήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους cynomolgus ήταν οι νεφροί (σπειραματονεφρίτιδα), το οστό (πάχυνση και παθολογική ενδοχόνδρια οστεοποίηση της επιφυσιακής αυξητικής πλάκας) και τα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα (μειωμένο βάρος ωοθηκών και μήτρας). Ελάχιστος βαθμός φλεγμονής και/ή διήθησης μονοπύρηνων κυττάρων παρατηρήθηκε σε πολλά όργανα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα για τη ραμουσιρουμάμπη. Ωστόσο, μοντέλα ζώων σχετίζουν την αγγειογένεση, τον VEGF και τον Υποδοχέα 2 του VEGF με κρίσιμες λειτουργίες που αφορούν στη γυναικεία αναπαραγωγή, την εμβρυϊκή ανάπτυξη και τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Με βάση τον μηχανισμό δράσης της ραμουσιρουμάμπης, είναι πιθανό ότι η ραμουσιρουμάμπη θα προκαλέσει σε ζώα αναστολή της αγγειογένεσης και ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (ωορρηξία), την ανάπτυξη του πλακούντα, την ανάπτυξη των εμβρύων και τη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Μία και μόνη δόση ραμουσιρουμάμπης δεν επηρέασε την επούλωση τραύματος σε πιθήκους κατά τη χρήση μοντέλου χειρουργικής τομής πλήρους πάχους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ιστιδίνη

Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική

Νάτριο χλωριούχο

Γλυκίνη (E 640)

Πολυσορβικό 80 (E 433)

Ύδωρ για ενέσιμα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Το Cygamza δεν θα πρέπει να χορηγείται ή να αναμειγνύεται με διαλύματα δεξτρόζης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

### Μετά από αραίωση

Όταν παρασκευάζονται σύμφωνα με τις οδηγίες, τα διαλύματα προς έγχυση του Cygamza δεν περιέχουν αντιμικροβιακά συντηρητικά.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του Cygamza σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C ή για 4 ώρες στους 25 °C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο κουτί του, για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα των 10 ml σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο, ασφάλεια από αλουμίνιο και καπάκι πολυπροπυλενίου.

Διάλυμα των 50 ml σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο, ασφάλεια από αλουμίνιο και καπάκι πολυπροπυλενίου.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου των 10 ml.

Συσκευασία των 2 φιαλιδίων των 10 ml.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου των 50 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μην αναταράσσετε το φιαλίδιο.

Παρασκευάζετε το διάλυμα προς έγχυση με τη χρήση άσηπτης τεχνικής για να διασφαλίζεται η στεριότητα του παρασκευασθέντος διαλύματος.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Ελέγχετε το περιεχόμενο των φιαλιδίων για την ύπαρξη σωματιδίων και αλλοίωση του χρώματος (το πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να είναι διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο

χωρίς ορατά σωματίδια) πριν από την αραίωση. Εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αλλοίωση του χρώματος, απορρίψτε το φιαλίδιο.

Υπολογίζετε τη δόση και τον όγκο της ραμουσιρουμάμπης που απαιτούνται για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση. Τα φιαλίδια περιέχουν είτε 100 mg είτε 500 mg με τη μορφή διαλύματος ραμουσιρουμάμπης 10 mg/ml. Χρησιμοποιείτε μόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ως μέσο αραίωσης.

#### Σε περίπτωση χρήσης προγεμισμένου περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση

Με βάση τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης, αφαιρέστε τον αντίστοιχο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) από τον προγεμισμένο περιέκτη διαλύματος 250 ml για ενδοφλέβια έγχυση. Μεταφέρετε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης στον περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση. Ο τελικός συνολικός όγκος εντός του περιέκτη θα πρέπει να είναι 250 ml. Ο περιέκτης θα πρέπει να ανακινείται με προσοχή για να διασφαλίζεται η επαρκής ανάμειξη. Μην καταψύχετε και μην αναταράσσετε το διάλυμα προς έγχυση. Μην αραιώνετε με άλλα διαλύματα και μη συγχωρηγείτε με άλλους ηλεκτρολύτες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

#### Σε περίπτωση χρήσης κενού περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση

Μεταφέρετε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης σε έναν κενό περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση. Προσθέτετε επαρκή ποσότητα του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) στον περιέκτη έως ότου ο συνολικός όγκος φθάσει τα 250 ml. Ο περιέκτης θα πρέπει να ανακινείται ελαφρά για να διασφαλίζεται η επαρκής ανάμειξη. Μην καταψύχετε και μην αναταράσσετε το διάλυμα προς έγχυση. Μην αραιώνετε με άλλα διαλύματα και μη συγχωρηγείτε με άλλους ηλεκτρολύτες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρήσετε σωματίδια, απορρίψτε το διάλυμα προς έγχυση.

Απορρίψτε οποιαδήποτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα ραμουσιρουμάμπης που παραμένει στο φιαλίδιο, καθώς το προϊόν δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά.

Χορηγείτε μέσω αντλίας έγχυσης. Μία ξεχωριστή γραμμή έγχυσης με φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών μεγέθους 0,22 micron θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την έγχυση και η γραμμή θα πρέπει να εκπλένεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Ολλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Δεκεμβρίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Σεπτεμβρίου 2019

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ)ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

ImClone Systems LLC  
33 ImClone Drive,  
Branchburg  
New Jersey  
NJ 08876  
Η.Π.Α.

Eli Lilly Kinsale Limited  
Dunderrow,  
Kinsale  
County Cork  
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Lilly France Fegersheim  
2 rue du Colonel Lilly  
67640 Fegersheim  
Γαλλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ - Φιαλίδιο των 10 ml**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Cyramza 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
ραμουσιρουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 10 mg ραμουσιρουμάμπη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, νάτριο χλωριούχο, γλυκίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

100 mg/10 ml

1 φιαλίδιο

2 φιαλίδια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

Για μία μόνο χορήγηση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Να μην αναταράσσεται.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο κουτί του, για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eli Lilly Nederland B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/957/001 - 1 φιαλίδιο των 10 ml.

EU/1/14/957/002 - 2 φιαλίδια των 10 ml

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – Φιαλίδιο των 10 ml**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Στείρο πυκνό διάλυμα Cyramza των 10 mg/ml  
ραμουσιρουμάμπη  
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

100 mg/10 ml

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****ΚΟΥΤΙ – Φιαλίδιο των 50 ml****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Cyramza 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
ραμουσιρουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 10 mg ραμουσιρουμάμπη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, νάτριο χλωριούχο, γλυκίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

500 mg/50 ml  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.  
Για μία μόνο χορήγηση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Να μην αναταράσσεται.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο κουτί του, για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eli Lilly Nederland B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/957/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – Φιαλίδιο των 50 ml**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Στείρο πυκνό διάλυμα Cyramza των 10 mg/ml  
ραμουσιρουμάμπη  
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

500 mg/50 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Cyramza 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ραμουσιρουμάμπη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Cyramza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cyramza
3. Πώς να πάρετε το Cyramza
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cyramza
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Cyramza και ποια είναι η χρήση του

Το Cyramza είναι φάρμακο κατά του καρκίνου και περιέχει τη δραστική ουσία ραμουσιρουμάμπη, η οποία είναι μονοκλωνικό αντίσωμα. Πρόκειται για εξειδικευμένη πρωτεΐνη που μπορεί να αναγνωρίζει και να συνδέεται με μία άλλη πρωτεΐνη που βρίσκεται στα αιμοφόρα αγγεία και λέγεται "υποδοχέας 2 του VEGF". Αυτός ο υποδοχέας είναι απαραίτητος για τη δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων. Προκειμένου να αναπτυχθούν τα καρκινικά κύτταρα, χρειάζεται να δημιουργηθούν νέα αιμοφόρα αγγεία. Με τη σύνδεση του φαρμάκου στον "υποδοχέα 2 του VEGF" και την αναστολή της λειτουργίας του, διακόπτεται η παροχή αίματος στα καρκινικά κύτταρα.

Το Cyramza χορηγείται σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της συμβολής μεταξύ του οισοφάγου και του στομάχου) σε ενήλικες, των οποίων η νόσος έχει επιδεινωθεί μετά από προηγούμενη θεραπεία κατά του καρκίνου.

Το Cyramza χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της συμβολής μεταξύ του οισοφάγου και του στομάχου) σε ενήλικες, των οποίων η νόσος έχει επιδεινωθεί μετά από προηγούμενη θεραπεία κατά του καρκίνου και για τους οποίους η θεραπεία με Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη δεν είναι ενδεδειγμένη.

Το Cyramza χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ορθοκολικών καρκίνων (αφορούν τμήματα του παχέος εντέρου) σε ενήλικες. Χορηγείται με άλλα φάρμακα που ονομάζονται "χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFIRI" και περιλαμβάνουν "5-φθοριοουρακίλη", "φυλλινικό οξύ" και "ιρινοτεκάνη".

Το Cyramza χορηγείται σε συνδυασμό με ερλοτινίμπη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, ως πρώτη θεραπεία για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα όταν τα καρκινικά κύτταρα έχουν συγκεκριμένες αλλαγές (μεταλλάξεις) στο γονίδιο του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα.

Το Cyramza, χορηγείται σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του πνεύμονα, σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η νόσος επιδεινώθηκε μετά από προηγούμενη θεραπεία κατά του καρκίνου.

Το Cyramza χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ήπατος που είναι προχωρημένος ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση, σε ενήλικες που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με άλλο αντικαρκινικό φάρμακο (sorafenib) και οι οποίοι έχουν αυξημένο επίπεδο μίας συγκεκριμένης πρωτεΐνης στο αίμα (άλφα φετοπρωτεΐνη).

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cyramza**

### **Μην πάρετε το Cyramza**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ραμουσιρουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που ο καρκίνος στον πνεύμονα εμφανίζει κοιλότητα ή τρύπα, βάσει ακτινολογικών δεδομένων, ή ο καρκίνος στον πνεύμονα είναι κοντά σε μεγάλα αιμοφόρα αγγεία.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας **προτού** πάρετε το Cyramza σε περίπτωση που:

- πάσχετε από οποιαδήποτε πάθηση που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας ή μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα πήξης του αίματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για να παρακολουθεί τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- έχετε καρκίνο του ήπατος και είχατε προηγουμένως αιμορραγία από κίρσους στον οισοφάγο ή έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση στην πυλαία φλέβα, η οποία μεταφέρει το αίμα από το έντερο και τον σπλήνα στο ήπαρ.
- έχετε καρκίνο στον πνεύμονα και είχατε πρόσφατα αιμορραγία στον πνεύμονα (βήχας με έντονο κόκκινο αίμα) ή λαμβάνετε συστηματικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή φάρμακα που επηρεάζουν την ικανότητα πήξης του αίματος.
- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση. Το Cyramza μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση υψηλής αρτηριακής πίεσης. Σε περίπτωση που έχετε ήδη υψηλή αρτηριακή πίεση, ο γιατρός σας θα διασφαλίσει ότι αυτή θα έχει τεθεί υπό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας με Cyramza. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αρτηριακή πίεσή σας και θα ρυθμίζει ως απαιτείται το φάρμακο που παίρνετε για την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza. Η θεραπεία με Cyramza μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί προσωρινά έως ότου τεθεί υπό έλεγχο με φάρμακα η υψηλή αρτηριακή πίεση ή μπορεί να διακοπεί οριστικά εάν η υψηλή αρτηριακή πίεση δεν μπορεί να τεθεί υπό επαρκή έλεγχο.
- αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.
- πρόκειται να υποβληθείτε σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή έχετε τραύμα που δεν επουλώνεται ικανοποιητικά μετά από χειρουργική επέμβαση. Το Cyramza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων επουλώσης τραυμάτων. Δεν θα πρέπει να πάρετε το Cyramza για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από μία προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, ενώ ο γιατρός σας θα αποφασίσει το πότε θα ξεκινήσει εκ νέου η θεραπεία σας. Εάν έχετε τραύμα που δεν επουλώνεται ικανοποιητικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η χορήγηση του Cyramza θα διακόπτεται έως ότου το τραύμα επουλωθεί πλήρως.
- πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο ("κίρρωση") και σχετιζόμενες παθήσεις, όπως υπερβολική συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή χώρα σας ("ασκίτης"). Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν τα πιθανά οφέλη της θεραπείας κρίνεται ότι υπερτερούν των πιθανών κινδύνων στην περίπτωση σας. Εάν έχετε καρκίνο του ήπατος, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθήσει για

σημεία και συμπτώματα σύγχυσης ή/και αποπροσανατολισμού που σχετίζονται με χρόνια ηπατικά προβλήματα και θα σταματήσει τη θεραπεία με Cyramza εάν εμφανίσετε αυτά τα σημεία και συμπτώματα.

- έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Cyramza σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Απευθυνθείτε **αμέσως** στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν έχετε αμφιβολίες) για οποιοδήποτε από τα ακόλουθα **κατά τη διάρκεια της θεραπείας** με Cyramza ή **οποιαδήποτε στιγμή μετά από αυτή:**

- **Απόφραξη των αρτηριών από θρόμβο** ("αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια"): Το Cyramza μπορεί να προκαλέσει θρόμβους στις αρτηρίες σας. Οι αρτηριακοί θρόμβοι μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων της καρδιακής προσβολής ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα συμπτώματα μίας καρδιακής προσβολής μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο ή αίσθημα βάρους στο στήθος. Τα συμπτώματα ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν ξαφνική αιμωδία (μούδιασμα) ή αδυναμία του άνω άκρου, του κάτω άκρου και του προσώπου, αίσθημα σύγχυσης, δυσκολία στην ομιλία ή την κατανόηση των άλλων, ξαφνική δυσκολία στη βάρδιση ή απώλεια της ισορροπίας ή του συντονισμού ή ξαφνική ζάλη. Η χορήγηση του Cyramza θα διακόπτεται οριστικά εάν αναπτύξετε έναν θρόμβο στις αρτηρίες σας.
- **Οπές (τρύπες) στο τοίχωμα του εντέρου σας** ("γαστρεντερική διάτρηση"): Το Cyramza ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης οπών στο τοίχωμα του εντέρου σας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν σοβαρό κοιλιακό πόνο, έμετο, πυρετό ή ρίγη. Η χορήγηση του Cyramza θα διακόπτεται οριστικά εάν αναπτύξετε μία οπή στο τοίχωμα του εντέρου σας.
- **Σοβαρή αιμορραγία:** Το Cyramza ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: υπερβολική κόπωση, αδυναμία, ζάλη ή αλλαγές στο χρώμα των κοπράνων σας. Το Cyramza θα διακόπτεται οριστικά εάν εμφανίσετε σοβαρή αιμορραγία.
- **Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση:** Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας επειδή το Cyramza χορηγείται με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης στάγδην (βλ. παράγραφο 3). Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγχει για τυχόν εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: αυξημένη μυϊκή τάση, οσφυαλγία, πόνο και/ή σφίξιμο στο στήθος, ρίγη, ερυθρότητα προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό και αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή αιμωδίας (μούδιασμα) στα χέρια ή τα πόδια. Σε σοβαρά περιστατικά, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσχέρεια στην αναπνοή που προκαλείται από στένωση των αεραγωγών, ταχύτερο καρδιακό ρυθμό και αίσθημα λιποθυμίας. Το Cyramza θα διακόπτεται οριστικά εάν εμφανίσετε μία σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση.
- **Μία σπάνια αλλά σοβαρή κατάσταση του εγκεφάλου** που ονομάζεται 'σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας' ή 'PRES': Το Cyramza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυτής της κατάστασης του εγκεφάλου. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κρίσεις (επιληπτικές κρίσεις), πονοκέφαλο, ναυτία, έμετο, τύφλωση ή ελαττωμένο επίπεδο συνείδησης, με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση. Η χορήγηση του Cyramza θα διακοπεί εάν αντιμετωπίσετε αυτήν την κατάσταση του εγκεφάλου.
- **Καρδιακή Ανεπάρκεια:** Το Cyramza, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ερλοτινίμη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αδυναμία και κόπωση, οίδημα, και συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες, που μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια. Τα συμπτώματά σας θα αξιολογηθούν και μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σας με το Cyramza.

- **Παθολογικές σωληνοειδείς συνδέσεις ή δίοδοι στο εσωτερικό του σώματος ("συρίγγια"):** Το Cyramza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συριγγίων στο εσωτερικό του σώματος μεταξύ εσωτερικών οργάνων και του δέρματος ή άλλων ιστών. Η χορήγηση Cyramza θα διακόπτεται οριστικά εάν αναπτύξετε ένα συρίγγιο.
- **Μη φυσιολογική εξέταση ούρων ("πρωτεϊνουρία"):** Το Cyramza μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ή επιδείνωσης μη φυσιολογικών επιπέδων λευκώματος στα ούρα. Η χορήγηση του Cyramza ενδέχεται να διακοπεί προσωρινά, έως ότου τα επίπεδα λευκώματος στα ούρα μειωθούν. Κατόπιν η θεραπεία ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση ή διακόπτεται οριστικά αν τα επίπεδα λευκώματος στα ούρα δεν μειωθούν ικανοποιητικά.
- **Φλεγμονή του στόματος ("στοματίτιδα"):** Το Cyramza, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης φλεγμονής του στόματος. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αίσθημα καύσου στο στόμα, έλκη, άφθες ή οίδημα. Ο γιατρός σας ενδέχεται να συνταγογραφήσει αγωγή να σας βοηθήσει με τα συμπτώματα.
- **Πυρετός ή Λοίμωξη:** Μπορεί να εμφανίσετε πυρετό 38°C ή περισσότερο κατά τη διάρκεια της θεραπείας (γιατί ενδέχεται να έχετε λιγότερα λευκοκύτταρα από το φυσιολογικό, κάτι που είναι συχνό). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εφίδρωση ή άλλα συμπτώματα λοίμωξης, όπως πονοκέφαλο, πόνο στα κάτω άκρα ή μειωμένη όρεξη. Η λοίμωξη (σήψη) μπορεί να είναι σοβαρή και να οδηγήσει στο θάνατο.
- **Ηλικιωμένοι με καρκίνο στον πνεύμονα:** Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει με προσοχή την πιο κατάλληλη για εσάς θεραπευτική αγωγή.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Cyramza δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και Cyramza**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγή και φυτικά φάρμακα.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Cyramza. Απευθυνθείτε στο γιατρό σας για να ενημερωθείτε σχετικά με το ποια μέθοδος αντισύλληψης είναι η καλύτερη για εσάς.

Καθώς το Cyramza αναστέλλει την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων, μπορεί να μειώσει την πιθανότητα να μείνετε έγκυος ή να ολοκληρώσετε την εγκυμοσύνη. Μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο βρέφος σας. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το όφελος της θεραπείας για εσάς είναι μεγαλύτερο από οποιονδήποτε πιθανό κίνδυνο για εσάς ή το αγέννητο βρέφος σας.

Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα και αν μπορεί να επηρεάσει το βρέφος που θηλάζει. Γι' αυτό δεν θα πρέπει να θηλάσετε το βρέφος σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Cyramza δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε σύμπτωμα που επηρεάζει την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα έως ότου αυτή η επίδραση υποχωρήσει.

### **Το Cyramza περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε φιαλίδιο των 10 ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

Αυτό το φάρμακο περιέχει περίπου 85 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε φιαλίδιο των 50 ml. Αυτό ισοδυναμεί περίπου με το 4 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

### **Το Cyramza περιέχει πολυσορβικό**

Αυτό το φάρμακο περιέχει περίπου 1 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε φιαλίδιο των 10 ml και 5 mg πολυσορβικό 80 σε κάθε φιαλίδιο των 50 ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

## **3. Πώς να πάρετε το Cyramza**

Αυτή η αντικαρκινική θεραπεία θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο.

### **Δοσολογία και συχνότητα χορήγησης**

Η κατάλληλη ποσότητα του Cyramza που απαιτείται για την αντιμετώπιση της νόσου σας θα υπολογιστεί από το γιατρό σας ή το νοσοκομειακό φαρμακοποιό και εξαρτάται από το σωματικό βάρος σας.

Η συνιστώμενη δόση του Cyramza για την αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου, του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου και του καρκίνου του ήπατος είναι 8 mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.

Η συνιστώμενη δόση του Cyramza για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα είναι 10 mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, μία φορά κάθε 2 εβδομάδες όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ερλοτινίμη ή μία φορά κάθε 3 εβδομάδες όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη..

Ο αριθμός των εγχύσεων που θα σας χορηγηθούν εξαρτάται από το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία. Ο γιατρός σας θα τα συζητήσει όλα αυτά μαζί σας.

### **Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή**

Μπορεί να σας χορηγηθεί επιπλέον φάρμακο για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης μίας αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση πριν πάρετε το Cyramza. Εάν εμφανίσετε μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza, θα σας χορηγηθεί προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για όλες τις μελλοντικές εγχύσεις.

### **Ρυθμίσεις της δόσης**

Κατά τη διάρκεια κάθε έγχυσης, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγχει για τυχόν εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εάν εμφανίσετε μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το χρονικό διάστημα στο οποίο χορηγείται η έγχυσή σας θα αυξηθεί για το υπόλοιπο της συγκεκριμένης έγχυσης και για όλες τις μελλοντικές εγχύσεις.

Η ποσότητα λευκώματος στα ούρα σας θα ελέγχεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ανάλογα με τη μετρηθείσα τιμή λευκώματος, η χορήγηση του Cyramza μπορεί να διακόπτεται προσωρινά. Όταν η τιμή λευκώματος στα ούρα μειωθεί σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με χαμηλότερη δόση.

### **Οδός και μέθοδος χορήγησης**

Το Cyramza είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ονομάζεται επίσης "στείο πυκνό διάλυμα"). Ένας νοσοκομειακός φαρμακοποιός, νοσοκόμος ή γιατρός θα έχει αραιώσει το περιεχόμενο του φιαλιδίου με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) πριν από τη χρήση. Αυτό το φάρμακο χορηγείται με τη μορφή στάγδην έγχυσης σε διάστημα περίπου 60 λεπτών.

**Η θεραπεία με Cyramza θα διακοπεί προσωρινά σε περίπτωση που:**

- αναπτύξετε υψηλή αρτηριακή πίεση, έως ότου αυτή τεθεί υπό έλεγχο με αντιυπερτασικό φάρμακο
- αναπτύξετε προβλήματα επούλωσης τραύματος, έως ότου το τραύμα επουλωθεί
- υποβληθείτε σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, 4 εβδομάδες πριν το χειρουργείο

**Η θεραπεία με Cyramza θα διακοπεί οριστικά σε περίπτωση που:**

- αναπτύξετε θρόμβο στις αρτηρίες σας
- αναπτύξετε διάτρηση στο τοίχωμα του εντέρου σας
- εμφανίσετε σοβαρή αιμορραγία
- εμφανίσετε μία σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση
- αναπτύξετε υψηλή αρτηριακή πίεση που δεν μπορεί να τεθεί υπό έλεγχο με φάρμακα
- η τιμή του λευκώματος στα ούρα σας είναι υψηλότερη από ένα συγκεκριμένο επίπεδο ή σε περίπτωση που αναπτύξετε σοβαρή νεφρική νόσο (νεφρωσικό σύνδρομο)
- αναπτύξετε συρίγγιο στο εσωτερικό του σώματος μεταξύ εσωτερικών οργάνων και του δέρματος ή άλλων ιστών
- εμφανίσετε σύγχυση ή/και αποπροσανατολισμό που σχετίζεται με χρόνια ηπατικά προβλήματα
- επιδεινωθεί η λειτουργία των νεφρών (σε κατάσταση ηπατικής ανεπάρκειας)

**Όταν παίρνετε το Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη**

Η πακλιταξέλη και η ντοσεταξέλη χορηγούνται επίσης με ενδοφλέβια έγχυση στάγδην σε διάστημα περίπου 60 λεπτών. Εάν πρόκειται να πάρετε Cyramza σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή ντοσεταξέλη την ίδια ημέρα, το Cyramza θα χορηγηθεί πρώτα.

Η ποσότητα πακλιταξέλης ή ντοσεταξέλης που απαιτείται εξαρτάται από το εμβαδό της επιφάνειας του σώματός σας. Ο γιατρός σας ή ο νοσοκομειακός φαρμακοποιός θα υπολογίσει το εμβαδό της επιφάνειας του σώματός σας μετρώντας το ύψος και το σωματικό βάρος σας και θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς.

Η συνιστώμενη δόση της πακλιταξέλης είναι 80 mg ανά τετραγωνικό μέτρο (m<sup>2</sup>) επιφάνειας του σώματός σας, μία φορά κάθε εβδομάδα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα χωρίς θεραπεία.

Η συνιστώμενη δόση της ντοσεταξέλης είναι 75 mg ανά τετραγωνικό μέτρο (m<sup>2</sup>) επιφάνειας του σώματός σας, μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Εάν προέρχετε από την Ανατολική Ασία, μπορεί να λάβετε μειωμένη δόση έναρξης ντοσεταξέλης 60 mg ανά τετραγωνικό μέτρο (m<sup>2</sup>) επιφάνειας του σώματός σας, μία φορά κάθε 3 εβδομάδες

Πριν σας χορηγηθεί οποιαδήποτε έγχυση πακλιταξέλης, θα υποβάλλεστε σε αιματολογικές εξετάσεις για να διασφαλίζεται ότι ο αριθμός των αιμοσφαιρίων σας είναι επαρκώς υψηλός και ότι η ηπατική λειτουργία σας είναι καλή.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης της πακλιταξέλης ή της ντοσεταξέλης για περισσότερες πληροφορίες.

**Όταν παίρνετε το Cyramza σε συνδυασμό με FOLFIRI**

Το χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFIRI χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, αφού έχει ολοκληρωθεί η έγχυση του Cyramza. Διαβάστε τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα άλλα φάρμακα που συνιστούν την αγωγή σας, για να δείτε αν είναι κατάλληλα για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, αν υπάρχουν λόγοι που δεν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε αυτά τα φάρμακα.

### **Όταν παίρνετε το Cyramza σε συνδυασμό με ερλοτινίμη**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης της ερλοτινίμης για πληροφορίες σχετικά με την ερλοτινίμη και για να δείτε αν είναι κατάλληλο φάρμακο για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, για το αν υπάρχουν λόγοι που δεν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε την ερλοτινίμη.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cyramza (βλ. επίσης **Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Cyramza**):

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- **διάτρηση στο τοίχωμα του εντέρου:** πρόκειται για οπή που δημιουργείται στο στομάχι ή το έντερο. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν σοβαρό κοιλιακό πόνο, έμετο, πυρετό ή ρίγη.
- **σοβαρή αιμορραγία στο έντερό σας:** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική κόπωση, αδυναμία, ζάλη ή αλλαγές στο χρώμα των κοπράνων σας.
- **θρόμβοι στις αρτηρίες:** οι αρτηριακοί θρόμβοι μπορούν να προκαλέσουν καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα συμπτώματα μίας καρδιακής προσβολής μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο ή αίσθημα βάρους στο στήθος. Τα συμπτώματα ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να περιλαμβάνουν ξαφνικό μούδιασμα (αιμωδία) ή αδυναμία του άνω άκρου, του κάτω άκρου και του προσώπου, αίσθημα σύγχυσης, δυσκολία στην ομιλία ή την κατανόηση των άλλων, ξαφνική δυσκολία στη βάρδιση ή απώλεια της ισορροπίας ή του συντονισμού ή ξαφνική ζάλη.

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- **μια κατάσταση του εγκεφάλου** που ονομάζεται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κρίσεις (επιληπτικές κρίσεις), κεφαλαλγία, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), τύφλωση ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης, με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων (μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης)
- λοιμώξεις
- διάρροια
- τριχόπτωση
- ρινορραγία
- φλεγμονή στην εσωτερική επιφάνεια του στόματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να κάνει το δέρμα ωχρο
- οίδημα των χεριών, των πελμάτων και των ποδιών λόγω κατακράτησης υγρών
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (κύτταρα του αίματος που βοηθούν στην πήξη του αίματος)
- κοιλιακός πόνος
- πρωτεΐνη στα ούρα (παθολογική εξέταση ούρων)
- κεφαλαλγία
- φλεγμονή των βλεννογόνων όπως στο πεπτικό και το αναπνευστικό σύστημα

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πυρετός που συνοδεύεται από χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων

- χαμηλά επίπεδα μίας πρωτεΐνης στο αίμα που λέγεται λευκωματίνη ή αλβουμίνη
- αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση
- εξάνθημα
- ερυθρότητα, οίδημα, μούδιασμα/μυρμήγκιασμα ή πόνος ή/και απολέπιση του δέρματος στα χέρια ή/και τα πόδια (ονομάζεται σύνδρομο χεριών-ποδών)
- βράγχος φωνής
- αιμορραγία στους πνεύμονές σας
- χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα (υπονατρίαμια), τα οποία μπορούν να προκαλέσουν κόπωση και σύγχυση ή μυϊκές συσπάσεις
- αιμορραγία των ούλων
- σύγχυση ή/και αποπροσανατολισμός σε ασθενείς με χρόνια ηπατικά προβλήματα
- εντερική απόφραξη, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα και κοιλιακό πόνο
- υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένα η οποία μπορεί να προκαλέσει κόπωση ή αύξηση του σωματικού βάρους (υποθυρεοειδισμός)
- μη φυσιολογική ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων
- σοβαρή λοίμωξη (σήψη)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία), τα οποία μπορούν να προκαλέσουν μυϊκή αδυναμία, μυϊκές συσπάσεις ή ανώμαλο καρδιακό ρυθμό

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- μια καρδιακή κατάσταση όπου ο καρδιακός μυς δεν αντλεί αίμα όπως θα έπρεπε, προκαλώντας δύσπνοια και πρήξιμο των ποδιών και των πελμάτων

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- μη φυσιολογική πήξη του αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία

**Μη γνωστής συχνότητας** (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί με τα υπάρχοντα δεδομένα):

- διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί).

Το Cyramza μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων. Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο πάνω, οι μεταβολές αυτές είναι: χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα, χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης, καλίου ή νατρίου στο αίμα, ανίχνευση λευκώματος στα ούρα.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Cyramza**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου, μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο κουτί του, για να προστατεύεται από το φως.

Μην καταψύχετε και μην αναταράσσετε το διάλυμα προς έγχυση. Μην χορηγείτε το διάλυμα εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αλλοίωση χρώματος.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Cyramza**

- Η δραστική ουσία είναι η ραμουσιρουμάμπη. Ένα ml πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg ραμουσιρουμάμπη.
- Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg ραμουσιρουμάμπη.
- Κάθε φιαλίδιο των 50 ml περιέχει 500 mg ραμουσιρουμάμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, νάτριο χλωριούχο, γλυκίνη (E 640), πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Cyramza περιέχει νάτριο» και «Το Cyramza περιέχει πολυσορβικό»).

### **Εμφάνιση του Cyramza και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ή το στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο διάλυμα σε γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα.

Το Cyramza διατίθεται στις ακόλουθες συσκευασίες:

- 1 φιαλίδιο των 10 ml
- 2 φιαλίδια των 10 ml
- 1 φιαλίδιο των 50 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Ολλανδία

### **Παρασκευαστής**

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

Lilly France Fegersheim  
2 rue du Colonel Lilly  
67640 Fegersheim  
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

## Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

---

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Μην αναταράσσετε το φιαλίδιο.

Παρασκευάζετε το διάλυμα προς έγχυση με τη χρήση άσηπτης τεχνικής για να διασφαλίζεται η στείριότητα του παρασκευασθέντος διαλύματος.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Ελέγχετε το περιεχόμενο των φιαλιδίων για την ύπαρξη σωματιδίων και αλλοίωση χρώματος (το πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να είναι διαυγές προς ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο προς ελαφρώς κίτρινο χωρίς ορατά σωματίδια) πριν από την αραίωση. Εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αλλοίωση χρώματος, απορρίψτε το φιαλίδιο.

Υπολογίζετε τη δόση και τον όγκο της ραμουσιρουμάμπης που απαιτούνται για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση. Τα φιαλίδια περιέχουν είτε 100 mg είτε 500 mg με τη μορφή διαλύματος ραμουσιρουμάμπης 10 mg/ml. Χρησιμοποιείτε μόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ως μέσο αραίωσης.

### Σε περίπτωση χρήσης προγεμισμένου περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση

Με βάση τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης, αφαιρέστε τον αντίστοιχο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) από τον προγεμισμένο περιέκτη διαλύματος 250 ml για ενδοφλέβια έγχυση. Μεταφέρετε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης στον περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση. Ο τελικός συνολικός όγκος εντός του περιέκτη θα πρέπει να είναι 250 ml. Ο περιέκτης θα πρέπει να ανακινείται με προσοχή για να διασφαλίζεται η επαρκής ανάμειξη. ΜΗΝ ΚΑΤΑΨΥΧΕΤΕ ΚΑΙ ΜΗΝ ΑΝΑΤΑΡΑΣΣΕΤΕ το διάλυμα προς έγχυση. ΜΗΝ αραιώνετε με άλλα διαλύματα και μη συγχωρηγείτε με άλλους ηλεκτρολύτες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### Σε περίπτωση χρήσης κενού περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση

Μεταφέρετε με άσηπτο τρόπο τον υπολογισμένο όγκο της ραμουσιρουμάμπης σε έναν κενό περιέκτη διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση. Προσθέτετε επαρκή ποσότητα του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) στον περιέκτη έως ότου ο συνολικός όγκος φθάσει τα 250 ml. Ο περιέκτης θα πρέπει να ανακινείται με προσοχή για να διασφαλίζεται η επαρκής ανάμειξη. ΜΗΝ ΚΑΤΑΨΥΧΕΤΕ ΚΑΙ ΜΗΝ ΑΝΑΤΑΡΑΣΣΕΤΕ το διάλυμα προς έγχυση. ΜΗΝ αραιώνετε με άλλα διαλύματα και μη συγχωρηγείτε με άλλους ηλεκτρολύτες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Μετά την αραίωση και την παρασκευή, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C.

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρήσετε σωματίδια, απορρίψτε το διάλυμα προς έγχυση.

Απορρίψτε οποιαδήποτε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα ραμουσιρουμάμπης που παραμένει στο φιαλίδιο, καθώς το προϊόν δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά.

Χορηγείται μέσω αντλίας έγχυσης. Μία ξεχωριστή γραμμή έγχυσης με φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών μεγέθους 0,22 micron θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την έγχυση και η γραμμή θα πρέπει να εκπλένεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.