

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyramza 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg ramusirumabia.

Yksi 10 ml injektiopullo sisältää 100 mg ramusirumabia.

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 500 mg ramusirumabia.

Ramusirumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG-1-vasta-aine, joka on tuotettu hiiren (NS0) soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 10 ml injektiopullo sisältää noin 17 mg natriumia.

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää noin 85 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkasta tai hiukan opalisovaa, väritöntä tai hiukan kellertävää liuosta, jonka pH on 6.0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cyramza on tarkoitettu yhdessä paklitaxelin kanssa pitkälle edenneen mahasyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoitoon aikuisille potilaille, joiden tauti on edennyt aiemman platina- ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

Cyramza monoterapia on tarkoitettu pitkälle edenneen mahasyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoitoon aikuisille potilaille, joiden tauti on edennyt aiemman platina- tai fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen ja joilla hoito yhdessä paklitaxelin kanssa ei ole tarkoituksenmukaista (ks. kohta 5.1).

Cyramza on tarkoitettu yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän (irinotekaani, foliinihappo ja 5-fluorourasiili) kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää (mCRC) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, joiden tauti on edennyt aiemman bevasitumabi-, oksaliplatiini- ja fluoropyrimidiinipohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen.

Cyramza on tarkoitettu yhdessä dosetaxelin kanssa paikallisesti levinneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuisille potilaille, joiden tauti on edennyt aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Ramusirumabioidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoitojen toteuttamisesta.

Annostus

Mahasyöpä ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma

Cyramza yhdessä paklitakselin kanssa

Suosittelu ramusirumabiannos on 8 mg/kg 28 päivän syklin päivinä 1 ja 15 ennen paklitakseli-infuusiota. Suositeltu paklitakseliannos on 80 mg/m² infuusiona laskimoon noin 60 minuutin aikana 28 päivän syklin päivinä 1, 8 ja 15. Potilaan täydellinen verenkuvat ja veren kemiallinen koostumus on tutkittava maksan toiminnan selvittämiseksi ennen jokaista paklitakseli-infuusiota. Taulukossa 1 on ilmoitettu kriteerit, joiden on täyttyvä ennen jokaista paklitakseli-infuusiota.

Taulukko 1: Kriteerit, joiden on täyttyvä ennen jokaista paklitakseli-infuusiota

	Kriteerit
Neutrofiilit	Päivä 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Päivät 8 ja 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombosyytit	Päivä 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Päivät 8 ja 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubiini	$\leq 1,5 \times$ viitealueen yläraja (ULN)
Aspartaatti aminotransferaasi (ASAT)/ Alaniini aminotransferaasi (ALAT)	Ei maksametastaaseja: ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ ULN Maksametastaaseja: ALAT/ASAT $\leq 5 \times$ ULN

Cyramza ainoana lääkkeenä

Suosittelu ramusirumabiannos monoterapiana on 8 mg/kg 2 viikon välein.

Kolorektaalisyöpä

Suosittelu ramusirumabiannos on 8 mg/kg 2 viikon välein laskimoinfuusiona annosteltuna, ennen FOLFIRI-yhdistelmän antoa. Ennen solunsalpaajahoidon aloittamista potilaalta on otettava täydellinen verenkuvat. Taulukossa 2 on ilmoitettu kriteerit, joiden on täyttyvä ennen FOLFIRI-yhdistelmän antoa.

Taulukko 2: Kriteerit, joiden on täyttyvä ennen FOLFIRI-yhdistelmän antoa

	Kriteerit
Neutrofiilit	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombosyytit	$\geq 100 \times 10^9/l$
Solunsalpaajahoitoon liittyvä ruoansulatuskanavan toksisuus	< Aste 1 (National Cancer Institute –instituutin Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteerit [NCI CTCAE])

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC)

Suosittelu ramusirumabiannos on 10 mg/kg 21 päivän syklin päivänä 1 ennen dosetakseli-infuusiota. Suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² infuusiona laskimoon noin 60 minuutin aikana 21 päivän

syklin päivänä 1. Itä-Aasialaisille potilaille tulee harkita pienempää dosetakselin aloitusannosta 60 mg/m² 21 päivän syklin päivänä 1. Tarkat annosteluohjeet ks. dosetakselin valmisteyhteenvedo.

Hoidon kesto

Hoidon jatkaminen on suositeltavaa, kunnes tauti etenee tai kehittyä sietämätöntä toksisuutta.

Esilääkitys

Esilääkitystä H1-antihistamiinilla (esim. difenhydramiinilla) suositellaan ennen ramusirumabi-infuusiota. Jos potilaalle kehittyä asteen 1 tai 2 infuusioreaktio, esilääkitys on annettava kaikkien tulevien infuusioiden yhteydessä. Jos potilaalle kehittyä toinen asteen 1 tai 2 infuusioreaktio, hänelle on annettava deksametasonia (tai vastaavaa). Seuraavien infuusioiden yhteydessä esilääkityksenä annetaan seuraavia tai vastaavia lääkevalmisteita: H1-antihistamiini (esim. difenhydramiinihydrokloridi) laskimoon, parasetamoli ja deksametasoni.

Esilääkitystä koskevat vaatimukset ja lisätiedot, ks. paklitakselin, FOLFIRI-yhdistelmän komponenttien ja dosetakselin valmisteyhteenvedot.

Ramusirumabiannostuksen muuttaminen

Infuusioreaktiot

Ramusirumabin infuusionopeus on puolitettava infuusion ajaksi ja kaikkien tulevien infuusioiden ajaksi, jos potilaalle kehittyä asteen 1 tai 2 infuusioreaktio. Jos potilaalle kehittyä asteen 3 tai 4 infuusioreaktio, ramusirumabin anto on lopetettava välittömästi ja pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Hypertensio

Potilaan verenpainetta on seurattava ennen jokaista ramusirumabin antokertaa ja hoidettava kliinisen tilanteen mukaan. Jos potilaalle kehittyä vaikea hypertensio, ramusirumabihoito on keskeytettävä tilapäisesti, kunnes verenpaine saadaan lääkityksellä hallintaan. Jos potilaalle kehittyä lääketieteellisesti merkittävä hypertensio, jota ei saada turvallisesti hallintaan verenpainelääkityksellä, ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Proteinuria

Potilaita on seurattava ramusirumabihoiton aikana proteinurian kehittymisen tai pahenemisen varalta. Jos virtsan proteiinipitoisuus on liuskatestissä $\geq 2+$, potilaalta on kerättävä vuorokausivirtsa. Ramusirumabihoito on keskeytettävä väliaikaisesti, jos virtsan proteiinipitoisuus on ≥ 2 g/24 h. Kun virtsan proteiinipitoisuus on palautunut tasolle < 2 g/24 h, hoito aloitetaan uudestaan pienemmällä annoksella (ks. Taulukko 3). Annoksen pienentäminen uudestaan (ks. Taulukko 3) on suositeltavaa, jos virtsan proteiinipitoisuus palautuu tasolle ≥ 2 g/24 h.

Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos virtsan proteiinipitoisuus on > 3 g/24 h tai jos potilaalle kehittyä nefroottinen oireyhtymä.

Taulukko 3: Ramusirumabiannostuksen pienentäminen proteinurian takia

Alkuperäinen ramusirumabiannos:	Annoksen pienentäminen ensimmäisen kerran:	Annoksen pienentäminen toisen kerran:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Elektiivinen leikkaus tai haavojen huono paraneminen

Ramusirumabihoito on keskeytettävä väliaikaisesti vähintään 4 viikon ajaksi ennen elektiivistä leikkausta. Jos potilaalla on haavan paranemiskomplikaatioita, ramusirumabihoito on keskeytettävä väliaikaisesti, kunnes haava on täysin parantunut (ks. kohta 4.4).

Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu:

Vaikea tromboembolinen valtimotapahtuma (ks. kohta 4.4).

Maha-suolikanavan perforaatio (ks. kohta 4.4).

Vaikea verenvuoto: NCI CTCAE -asteen 3 tai 4 verenvuoto (ks. kohta 4.4).

Spontaanisti kehittynyt fisteli (ks. kohta 4.4).

Paklitakseliannoksen muuttaminen

Paklitakseliannosta voidaan pienentää potilaan kokemasta toksisuuden asteesta riippuen. Jos potilaalla on NCI CTCAE -asteen 4 hematologinen toksisuus tai paklitakseliin liittyvä asteen 3 ei-hematologinen toksisuus, on suositeltavaa pienentää paklitakseliannosta 10 mg/m² kaikissa seuraavissa sykleissä. Jos toksisuus pitkittyy tai uusiutuu, on suositeltavaa pienentää annosta toistamiseen 10 mg/m².

FOLFIRI-annoksen muuttaminen

FOLFIRI-yhdistelmän yksittäisten komponenttien annoksia voidaan pienentää spesifisten toksisuuksien vuoksi. Kunkin FOLFIRI-komponentin annosmuutokset tulisi tehdä toisistaan riippumatta taulukon 4 mukaisesti. Taulukossa 5 on esitetty yksityiskohtia FOLFIRI-yhdistelmän komponenttien annosten siirtämisestä tai pienentämisestä seuraavassa syklissä spesifisten haittavaikutusten korkeimman asteen perusteella.

Taulukko 4: FOLFIRI-annoksen pienentäminen

FOLFIRI komponentti ^a	Annostaso			
	Aloitusannos	-1	-2	-3
Irinotekaani	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU bolus	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU infuusio	2 400 mg/m ² yli 46-48 tuntia	2 000 mg/m ² yli 46-48 tuntia	1 600 mg/m ² yli 46-48 tuntia	1 200 mg/m ² yli 46-48 tuntia

^a 5-FU = 5-fluorourasiili

Taulukko 5: FOLFIRI-komponenttien annosmuutokset spesifisten haittavaikutusten perusteella

Haittavaikutus	NCI CTCAE -aste	Annoksen muuttaminen haittavaikutusta seuraavan syklin ensimmäisenä päivänä	
Ripuli	2	Jos ripuli on korjaantunut asteeseen ≤1, pienennä 5-FU:n annostasoa yhdellä. Toistuvan asteen 2 ripulin tapauksessa pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annostasoa yhdellä.	
	3	Jos ripuli on korjaantunut asteeseen ≤1, pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annostasoa yhdellä.	
	4	Jos ripuli on korjaantunut asteeseen ≤1, pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annostasoa kahdella. Jos asteen 4 ripuli ei korjaannu asteeseen ≤1, siirrä 5-FU:n ja irinotekaaniin antamista korkeintaan 28* päivän ajan, kunnes ripuli on lievittänyt asteeseen ≤1.	
Neutropenia tai Trombosytopenia		<u>Taulukon 2 hematologiset kriteerit täyttyvät</u>	<u>Taulukon 2 hematologiset kriteerit eivät täyty</u>
	2	Ei annosmuutoksia.	Pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annostasoa yhdellä.
	3	Pienennä 5-FU:n ja irinotekaaniin annostasoa yhdellä.	Siirrä 5-FU:n ja irinotekaaniin antamista korkeintaan 28* päivän ajan, kunnes lievittänyt

			asteeseen ≤ 1 , sitten pienennä 5-FU:n ja irinotekaanin annosta yhdellä tasolla.
	4	Pienennä 5-FU:n ja irinotekaanin annostasoa kahdella.	Siirrä 5-FU:n ja irinotekaanin antamista korkeintaan 28* päivän ajan, kunnes lievittänyt asteeseen ≤ 1 , sitten pienennä 5-FU:n ja irinotekaanin annosta kahdella tasolla.
Stomatiitti/Mukosiitti	2	Jos stomatiitti/mukosiitti on korjaantunut asteeseen ≤ 1 , pienennä 5-FU:n annostasoa yhdellä. Toistuvan asteen 2 stomatiitin tapauksessa pienennä 5-FU:n annostasoa kahdella.	
	3	Jos stomatiitti/mukosiitti on korjaantunut asteeseen ≤ 1 , pienennä 5-FU:n annostasoa yhdellä. Jos asteen 3 mukosiitti/stomatiitti ei lieviy asteeseen ≤ 1 , siirrä 5-FU:n antamista korkeintaan 28* päivän ajan, kunnes lievittänyt asteeseen ≤ 1 , sitten pienennä 5-FU:n annosta kahdella tasolla.	
	4	Siirrä 5-FU:n antamista korkeintaan 28* päivän ajan, kunnes lievittänyt asteeseen ≤ 1 , sitten pienennä 5-FU:n annosta kahdella tasolla.	
Kuumeinen neutropenia		<u>Taulukon 2 hematologiset kriteerit täyttyvät ja kuume on laskenut</u>	<u>Taulukon 2 hematologiset kriteerit eivät täyty ja kuume on laskenut</u>
		Pienennä 5-FU:n ja irinotekaanin annostasoa kahdella.	Siirrä 5-FU:n ja irinotekaanin antamista korkeintaan 28* päivän ajan, kunnes lievittänyt asteeseen ≤ 1 , sitten pienennä 5-FU:n ja irinotekaanin annosta kahdella tasolla. Harkitse valkosolujen kasvutekijän käyttöä ennen seuraavaa sykliä.

*28 päivän aikajakso alkaa haittavaikutusta seuraavan syklin ensimmäisenä päivänä.

Dosetakseliannoksen muuttaminen

Dosetakseliannosta voidaan pienentää potilaan kokemasta toksisuuden asteesta riippuen. Jos potilaalla on joko kuumeinen neutropenia, neutrofiileja < 500 solua/mm³ yli 1 viikon ajan, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai muu asteen 3 tai 4 ei-hematologinen toksisuus dosetakseliannoksen aikana, dosetakselihoito tulee keskeyttää kunnes toksisuus on lieventynyt. On suositeltavaa pienentää dosetakseliannosta 10 mg/m² kaikissa seuraavissa sykleissä. Jos toksisuus pitkittyy tai uusiutuu, on suositeltavaa pienentää annosta toistamiseen 15 mg/m². Tässä tapauksessa Itä-Aasialaisten potilaiden, joiden aloitusannos oli 60 mg/m², tulee keskeyttää dosetakselihoito (katso Annostus).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Avaintutkimuksissa on rajallisesti näyttöä siitä, että 65-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla on suurempi haittavaikutusten riski kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Annoksen pienentämistä iäkkäillä potilailla ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Cyramza-hoitoa munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole tutkittu. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annoksen pienentämistä ei suositella.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Cyramza-hoitoa maksan vajaatoimintapotilailla ei ole tutkittu. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Ramusirumabin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoja (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annoksen pienentämistä ei suositella.

Pediatriset potilaat

Cyramzan turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Ei ole asianmukaista käyttää ramusirumabia pediatristen potilaiden pitkälle edenneen mahasyövän, ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman, paksu- ja peräsuolen adenokarsinooman eikä keuhkosityövän hoidossa.

Antotapa

Cyramza annetaan laimentamisen jälkeen noin 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon. Valmistetta ei saa antaa laskimoboluksena. Tarvittavan infuusion keston (noin 60 min) saavuttamiseksi infuusion enimmäisnopeutta (25 mg/min) ei saa ylittää, vaan infuusion kesto on pidennettävä. Potilasta on seurattava infuusion aikana infuusioreaktioiden merkkien varalta (ks. kohta 4.4) ja asianmukaisten elvytysvälineiden saatavuus on varmistettava.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ramusirumabi on vasta-aiheinen potilaille, jotka sairastavat ei-pienisoluisia keuhkosityöpää ja joiden kasvaimessa on onteloita tai kasvain kiinnittyy pääsuoniin (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tromboemboliset valtimotapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu vakavia, joskus kuolemaan johtaneita tromboembolisia valtimotapahtumia, mm. sydäninfarkti, sydämenpysähdys, aivoverisuonitapahtuma ja aivoiskemia. Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy vaikea tromboembolinen valtimotapahtuma (ks. kohta 4.2).

Maha-suolikanavan perforaatiot

Ramusirumabi on angiogeneesiä estävä hoito, joka saattaa suurentaa maha-suolikanavan perforaatioiden riskiä. Maha-suolikanavan perforaatioita on ilmoitettu ramusirumabilla hoidetuilla potilailla. Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy maha-suolikanavan perforaatio (ks. kohta 4.2).

Vaikea verenvuoto

Ramusirumabi on angiogeneesiä estävä hoito, joka saattaa suurentaa vaikean verenvuodon riskiä. Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai 4 verenvuoto (ks. kohta 4.2). Verenkuvaa ja hyytymisarvoja on seurattava, jos potilaalla on verenvuodoille altistava sairaus tai jos potilas saa antikoagulaatiohoitoa tai samanaikaisesti muita verenvuotoriskiä suurentavia lääkevalmisteita.

Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmää saaneilla mahasyöpäpotilailla sekä ramusirumabin ja FOLFIRIN-yhdistelmää saaneilla metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla

ilmoitettiin vaikeita maha-suolikanavan verenvuotoja, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapahtumia.

Keuhkoverenvuoto ei-pienisoluisessa keuhkosityössä

Potilailla, joilla on levyepiteelimäinen histologia, on suurempi riski saada vakava keuhkoverenvuoto. REVEL-tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu lisääntyneitä asteen 5 keuhkoverenvuotoa ramusirumabilla hoidetuilla potilailla, joilla oli levyepiteelimäinen histologia. Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavia potilaita, joilla oli ollut äskettäin keuhkoverenvuoto (> 2,5 ml tai kirkkaan punaista verta) tai potilaita, joilla oli histologiasta riippumatta merkkejä kasvaimen onteloista lähtötilanteessa tai joilla oli merkkejä kasvaimen invaasiosta tai kotoiloitumisesta pääverisuoniin (ks. kohta 4.3). Kliinisestä REVEL-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka saivat mitä tahansa terapeuttista antikoagulanttia ja/tai pitkäaikaisesti tulehduskipulääkkeitä tai muita verihiiutaleiden estäjiä. Aspiriinin käyttö sallittiin annokseen 325 mg/päivässä saakka (ks. kohta 5.1).

Infuusioreaktiot

Kliinisissä ramusirumabitutkimuksissa ilmoitettiin infuusioreaktioita. Valtaosa tapahtumista ilmaantui ensimmäisen tai toisen ramusirumabi-infusion aikana tai sen jälkeen. Potilaita on seurattava infuusion aikana yliherkkyyden merkkien varalta. Oireita olivat mm. vapina/väristys, selkäkipu/spasmit, rintakipu ja/tai rinnan kireys, vilunväristykset, kuumat aallot, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, hypoksia ja parestesiat. Vaikeissa tapauksissa oireita olivat mm. bronkospasmi, supraventrikulaarinen takykardia ja hypotensio. Ramusirumabihoito on lopetettava välittömästi ja pysyvästi, jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai 4 infuusioreaktio (ks. kohta 4.2).

Hypertensio

Vaikean hypertension esiintyvyyden ilmoitettiin kasvaneen ramusirumabia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Useimmissa tapauksissa hypertensiota hoidettiin tavanomaisella verenpainelääkityksellä. Tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden hypertensio ei ollut hallinnassa. Ramusirumabihoitoa ei saa aloittaa potilailla, joiden aiemmin todettu hypertensio ei ole hallinnassa. Ramusirumabia saavien potilaiden verenpainetta on seurattava. Jos potilaalle kehittyy vaikea hypertensio, ramusirumabihoito on keskeytettävä väliaikaisesti, kunnes verenpaine saadaan lääkityksellä hallintaan. Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos lääketieteellisesti merkittävää hypertensiota ei saada hallintaan verenpainelääkityksellä (ks. kohta 4.2).

Haavojen huono paraneminen

Ramusirumabin vaikutusta ei ole arvioitu potilailla, joilla on vakavia haavoja tai haavoja, jotka eivät parane. Eläimillä tehdyssä tutkimuksessa ramusirumabi ei heikentänyt haavojen paranemista. Ramusirumabihoito on kuitenkin keskeytettävä vähintään 4 viikoksi ennen elektiivistä leikkausta, sillä angiogeneesiä estävänä hoitona ramusirumabihoito saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen haitallisesti. Leikkauksen jälkeistä ramusirumabihoidon jatkamista koskevan päätöksen tulee perustua kliiniseen arvioon riittävästä haavan paranemisesta.

Jos potilaalla on haavan paranemiskomplikaatioita hoidon aikana, ramusirumabihoito on keskeytettävä, kunnes haava on täysin parantunut (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Ramusirumabia on käytettävä varoen potilailla, joilla on vaikea maksakirroosi (Child–Pugh-luokka B tai C), kirroosi, johon liittyy hepaattinen enkefalopatia, kliinisesti merkittävä kirroosista johtuva askites tai hepatorenaalinen oireyhtymä. Ramusirumabia tulee käyttää näillä potilailla vain, jos hoidon mahdollisten hyötyjen arvioidaan olevan mahdollisen progressiivisen maksan vajaatoiminnan riskiä suurempia.

Fisteli

Potilailla saattaa olla suurentunut fisteliriski Cyramza-hoidon aikana. Ramusirumabihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy fisteli (ks. kohta 4.2).

Proteinuria

Proteinurian esiintyvyyden ilmoitettiin kasvaneen ramusirumabia saaneilla potilailla lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna. Potilaita on seurattava ramusirumabihoidon aikana proteinurian kehittymisen tai pahenemisen varalta. Jos virtsan proteiinipitoisuus on liuskatestissä > 2+, potilaalta on kerättävä vuorokausivirtsa. Ramusirumabihoito on keskeytettävä väliaikaisesti, jos virtsan proteiinipitoisuus on ≥ 2 g/24 h. Kun virtsan proteiinipitoisuus on palautunut tasolle < 2 g/24 h, hoito aloitetaan uudestaan pienemmällä annoksella. Annoksen pienentäminen toistamiseen on suositeltavaa, jos virtsan proteiinipitoisuus palautuu tasolle ≥ 2 g/24 h. Ramusirumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos virtsan proteiinipitoisuus on > 3 g/24 h tai jos potilaalle kehittyy nefroottinen oireyhtymä (ks. kohta 4.2).

Stomatiitti

Stomatiitin esiintyvyyden ilmoitettiin kasvaneen ramusirumabia ja kemoterapiaa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä ja kemoterapiaa saaneisiin potilaisiin. Oireenmukainen hoito tulee aloittaa viipymättä, jos potilaalla ilmenee stomatiittia.

Munuaisten vajaatoiminta

Ramusirumabihoitoa koskevia turvallisuustietoja on saatavilla vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista rajallisesti (kreatiniinipuhdistuma 15-29 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Ruokavalion natriumrajoitus

Yksi 10 ml injektiopullo sisältää natriumia noin 17 mg ja yksi 50 ml injektiopullo sisältää natriumia noin 85 mg. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Iäkkäät ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavat potilaat

Potilaiden, jotka saivat ramusirumabia ja dosetakselia edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon ja joiden tauti oli edennyt aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen, korkeamman iän havaittiin viittaavan heikompaan tehoon (ks. kohta 5.1). Korkeampaan ikään, toimintakykyluokkaan ja kemoterapian todennäköiseen siedettävyyteen liittyvät komorbiditeetit tulee siksi arvioida huolellisesti ennen hoidon aloittamista iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ramusirumabin ja paklitakselin välillä ei havaittu yhteisvaikutuksia. Ramusirumabin samanaikainen anto ei vaikuttanut paklitakselin farmakokinetiikkaan eikä paklitakselin samanaikainen anto ramusirumabin farmakokinetiikkaan. Ramusirumabin samanaikainen anto ei vaikuttanut irinotekaaniin ja sen aktiivisen metaboliitin, SN-38:n, farmakokinetiikkaan. Ramusirumabin samanaikainen anto ei vaikuttanut dosetakselin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskautta Cyramza-hoidon aikana, ja heille on kerrottava raskauteen ja sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen ramusirumabiannoksen jälkeen.

Raskaus

Ramusirumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja. Riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty (ks. kohta 5.3). Angiogeneesi on välttämätöntä raskauden jatkumisen ja sikiön kehityksen kannalta, joten angiogeneesin estyminen ramusirumabin annon jälkeen saattaa vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja sikiöön. Cyramzaa saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt äidille ylittävät siihen mahdollisesti liittyvät riskit. Jos potilas tulee raskaaksi ramusirumabihoidon aikana, hänelle on kerrottava raskauden jatkumiseen ja sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä. Cyramzan käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana eikä naisilla, jotka voivat saada lapsia mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ramusirumabi ihmisen rintamaitoon. Erittyminen maitoon ja imeytyminen suun kautta on todennäköisesti vähäistä. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, joten imetys on lopetettava Cyramza-hoidon ajaksi ja vähintään 3 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ramusirumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläintutkimusten perusteella on todennäköistä, että naisten hedelmällisyys heikkenee ramusirumabihoiton aikana (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cyramzan ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla on oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyyn, on suositeltavaa, että potilas ei aja eikä käytä koneita ennen kuin vaikutus häviää.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimpia ramusirumabihoitoon (monoterapia tai yhdistelmähoito solunsalpaajan kanssa) liittyviä haittavaikutuksia olivat:

- Maha-suolikanavan perforaatio (ks. kohta 4.4)
- Vaikea maha-suolikanavan verenvuoto (ks. kohta 4.4)
- Tromboembolinen valtimotapahtuma (ks. kohta 4.4)

Yleisimmät haittavaikutukset ramusirumabihoitoa saaneilla potilailla olivat neutropenia, väsymys/voimattomuus, leukopenia, nenäverenvuoto, ripuli ja stomatiitti.

Haittavaikutustaulukko

Pitkälle edennyttä mahasyöpää, metastasoitunutta kolorektaalisyöpää tai ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmäluokan, yleisyyden ja vaikeusasteen mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavan yleisyydsluokituksen mukaan:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Kussakin yleisyydsluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä.

Mahasyöpä

Ramusirumabi yhdessä paklitakselin kanssa

Seuraavassa taulukossa on ilmoitettu RAINBOW-tutkimustuloksiin perustuvien haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste. RAINBOW oli vaiheen 3 tutkimus pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastaneilla aikuisilla potilailla, jotka satunnaistettiin saamaan ramusirumabia yhdessä paklitakselin kanssa tai lumelääkettä yhdessä paklitakselin kanssa.

Taulukko 6: Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin ≥ 5 %:lla ramusirumabihoitoa saaneista potilaista RAINBOW-tutkimuksessa

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus	Cyramza + paklitakseli (N = 327)		Lumelääke + paklitakseli (N = 329)	
			Toksisuus (kaikki asteet) (%)	Asteen ≥ 3 toksisuus (%)	Toksisuus (kaikki asteet) (%)	Asteen ≥ 3 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutropenia	54,4	40,7	31,0	18,8
	Hyvin yleiset	Leukopenia	33,9	17,4	21,0	6,7
	Hyvin yleiset	Trombosytopenia	13,1	1,5	6,1	1,8
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleiset	Hypoalbuminemia	11,0	1,2	4,9	0,9
Verisuonisto	Hyvin yleiset	Hypertensio ^a	25,1	14,7	5,8	2,7
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Nenäverenvuoto	30,6	0,0	7,0	0,0
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Maha-suolikanavan verenvuoto-tapahtumat ^b	10,1	3,7	6,1	1,5
	Hyvin yleiset	Suutulehdus	19,6	0,6	7,3	0,6
	Hyvin yleiset	Ripuli	32,4	3,7	23,1	1,5
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset	Proteinuria	16,8	1,2	6,1	0,0
Yleisoireet ja anto-paikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsytys/voimattomuus	56,9	11,9	43,8	5,5
	Hyvin yleiset	Ääreisosien turvotus	25,1	1,5	13,7	0,6

^a Mukaan lukien hypertensiivinen kardiomyopatia.

^b MedDRA-termit mukaan lukien peräaukon verenvuoto, veriripuli, mahalaukun verenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto, verioksennus, veriuloste, peräpukamaverenvuoto, Mallory–Weissin oireyhtymä, veriuloste, ruokatorven verenvuoto, peräsuolen verenvuoto ja maha-suolikanavan yläosan verenvuoto.

RAINBOW-tutkimuksessa ≥ 1 %:lla ja < 5 %:lla ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmää saaneista potilaista ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia olivat maha-suolikanavan perforaatio (1,2 % ramusirumabi + paklitakseli vs. 0,3 % lume + paklitakseli) ja sepsis (3,1 % ramusirumabi + paklitakseli vs. 1,8 % lume + paklitakseli).

Ramusirumabi ainoana lääkkeenä

Seuraavassa taulukossa on ilmoitettu REGARD-tutkimustuloksiin perustuvien haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste. REGARD oli vaiheen 3 tutkimus pitkälle edennyttä mahasyöpää sairastaneilla

aikuisilla potilailla, jotka satunnaistettiin saamaan ramusirumabia monoterapiana ja parasta mahdollista tukihoidoa tai lumelääkettä ja parasta mahdollista tukihoidoa.

Taulukko 7: Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin ≥ 5 %:lla ramusirumabihoitoa saaneista potilaista REGARD-tutkimuksessa

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus ^{a,b}	Cynamza (N = 236)		Lumelääke (N = 115)	
			Toksisuus (kaikki asteet ^c) (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)	Toksisuus (kaikki asteet) (%)	Asteen 3–4 toksisuus (%)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleiset	Hypokalemia ^d	5,9	2,1	5,2	0,9
	Yleiset	Hyponatremia	5,5	3,4	1,7	0,9
Hermosto	Yleiset	Päänsärky	9,3	0	3,5	0
Verisuonisto	Hyvin yleiset	Hypertensio ^e	16,1	7,6	7,8	2,6
Ruoansulatus- elimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu ^f	28,8	5,9	27,8	2,6
	Hyvin yleiset	Ripuli	14,4	0,8	8,7	1,7

^a MedDRA-termi (versio 15.0)

^b Cynamzaan ei liittynyt asteen 5 haittavaikutuksia. Hoidossa ilmeni yksi asteen 4 hypokalemia ja yksi asteen 4 hyponatremia.

^c Ks. kunkin toksisuusasteen NCI CTCAE -kriteerit (versio 4.0).

^d MedDRA-termit: veren kaliumpitoisuuden pieneneminen ja hypokalemia.

^e MedDRA-termit: verenpaineen kohoaminen ja hypertensio.

^f MedDRA-termit: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja maksakipu.

REGARD-tutkimuksessa ≥ 1 %:lla ja < 5 %:lla ramusirumabia saaneista potilaista ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia olivat: neutropenia, tromboembolinen valtimotapahtuma (ks. kohdat 4.2 ja 4.4), suolitukos, nenäverenvuoto ja ihottuma.

Kliinisissä tutkimuksissa angiogeneesiä estävään hoitoon liittyneitä kliinisesti merkittäviä vaikutuksia (mukaan lukien asteen ≥ 3 vaikutukset) ramusirumabia saaneilla potilailla olivat maha-suolikanavan perforaatiot, infuusioreaktiot ja proteinuria (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kolorektaalisyöpä

Ramusirumabi yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa

Seuraavassa taulukossa on ilmoitettu RAISE-tutkimustuloksiin perustuvien haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste. RAISE oli vaiheen 3 tutkimus metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaneilla aikuispotilailla, jotka satunnaistettiin saamaan ramusirumabin ja FOLFIRIn yhdistelmähoitoa tai lumelääkkeen ja FOLFIRIn yhdistelmähoitoa.

Taulukko 8 Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin ≥ 5 %:lla ramusirumabihoitoa saaneista potilaista RAISE-tutkimuksessa

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus	Cyramza + FOLFIRI (N=529)		Lumelääke + FOLFIRI (N=528)	
			Toksisuus, kaikki asteet (%)	Asteen 3-4 toksisuus (%)	Toksisuus, kaikki asteet (%)	Asteen 3-4 toksisuus (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutropenia	58,8	38,4	45,6	23,3
	Hyvin yleiset	Trombosytopenia	28,4	3,0	13,6	0,8
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Hypoalbuminemia	5,9	1,1	1,9	0,0
Verisuonisto	Hyvin yleiset	Hypertensio	26,1	11,2	8,5	2,8
Hengityselimite, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Nenäverenvuoto	33,5	0,0	15,0	0,0
Ruoansulatuselimi- mistö	Hyvin yleiset	Ruoansulatuskanavan verenvuodot	12,3	1,9	6,8	1,1
	Hyvin yleiset	Suutulehdus	30,8	3,8	20,8	2,3
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleiset	Proteinuria ^a	17,0	3,0	4,5	0,2
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Käsi- jalkaoireyhtymä	12,9	1,1	5,5	0,4
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Ääreisosien turvotus	20,4	0,2	9,1	0,0

^a Mukaan lukien nefroottisen oireyhtymän tapaukset.

RAISE-tutkimuksessa ≥ 1 %:lla ja < 5 %:lla ramusirumabin ja FOLFIRIn yhdistelmää saaneista potilaista ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia olivat maha-suolikanavan perforaatio (1,7 % ramusirumabi + FOLFIRI vs. 0,6 % lume + FOLFIRI).

RAISE-tutkimuksessa ramusirumabin ja FOLFIRIn yhdistelmällä hoidetuilla metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla yleisin (≥ 1 %) haittavaikutus, joka johti ramusirumabihoidon keskeyttämiseen oli proteinuria (1,5 %). Yleisimmät haittavaikutukset (≥ 1 %), jotka johtivat yhden tai useamman FOLFIRI-komponentin keskeyttämiseen olivat: neutropenia (12,5 %), trombosytopenia (4,2 %), ripuli (2,3 %) ja stomatiitti (2,3 %). FOLFIRI-komponenteista yleisimmin keskeytettiin 5-FU bolus.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Ramusirumabi yhdessä dosetakselin kanssa

Seuraavassa taulukossa on ilmoitettu REVEL-tutkimustuloksiin perustuvien haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste. REVEL oli vaiheen 3 tutkimus ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaneilla aikuisilla potilailla, jotka satunnaistettiin saamaan ramusirumabia yhdessä dosetakselin kanssa tai lumelääkettä yhdessä dosetakselin kanssa.

Taulukko 9: Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin ≥ 5 %:lla ramusirumabihoitoa saaneista potilasta REVEL-tutkimuksessa

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus	Cynamza + dosetakseli (N=627)		Lumelääke + dosetakseli (N=618)	
			Toksisuus, kaikki asteet (%)	Asteen 3-4 toksisuudet (%)	Toksisuus, kaikki asteet (%)	Asteen 3-4 toksisuudet (%)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Kuumeinen neutropenia	15,9	15,9	10,0	10,0
	Hyvin yleinen	Neutropenia	55,0	48,8	46,0	39,8
	Hyvin yleinen	Trombosytopenia	13,4	2,9	5,2	0,6
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio	10,8	5,6	4,9	2,1
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Nenäverenvuoto	18,5	0,3	6,5	0,2
Ruoansulatuselimestö	Hyvin yleinen	Suutulehdus	23,3	4,3	12,9	1,6
Yleisoireet ja anto-paikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys/voimattomuus	54,7	14,0	50,0	10,5
	Hyvin yleinen	Limakalvojen tulehdus	16,1	2,9	7,0	0,5
	Hyvin yleinen	Ääreisosien turvotus	16,3	0	8,6	0,3

REVEL-tutkimuksessa ≥ 1 %:lla ja < 5 %:lla ramusirumabin ja dosetakselin yhdistelmää saaneista potilaista ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia olivat hyponatremia (4,8 % ramusirumabi + dosetakseli vs. 2,4 % lumelääke + dosetakseli), proteinuria (3,3 % ramusirumabi + dosetakseli vs. 0,8 % lumelääke + dosetakseli) ja maha-suolikanavan perforaatiot (1 % ramusirumabi + dosetakseli vs. 0,3 % lumelääke + dosetakseli).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisillä ei ole tietoa. Cynamzaa on annettu vaiheen 1 tutkimuksessa enintään 10 mg/kg kahden viikon välein. Siedettyä enimmäisannosta ei saavutettu. Yliannostustapauksessa on käytettävä elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC21.

Vaikutusmekanismi

Verisuonten endoteelikasvutekijän (VEGF) reseptori 2 on VEGF:n indusoiman angiogeneesin keskeinen välittäjä. Ramusirumabi on kohdereseptorin humaani vasta-aine, joka sitoo spesifisesti VEGF-reseptori-2:n ja estää VEGF-A:n, VEGF-C:n, ja VEGF-D:n sitoutumisen. Tämän seurauksena ramusirumabi estää VEGF-reseptori-2:n ja siitä alavirtaan olevien signaalintikomponenttien ligandin stimuloimaa aktiivaatiota, mukaan lukien p44/p42-mitogeneeniaktivoidut proteiinikinaasit, neutralisoiva ligandin indusoima proliferaatio ja ihmisen endoteelisolujen migraatio.

Kliininen teho ja turvallisuus

Mahasyöpä:

RAINBOW

Maaailmanlaajuisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa RAINBOW-tutkimuksessa Cyramzan ja paklitakselin yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja paklitakselin yhdistelmään. Tutkimus tehtiin 665 potilaalla, joilla oli aiemman platinaa ja fluoropyrimidiiniä ja mahdollisesti myös antrasykliiniä sisältävän solunsalpaajahoidon jälkeen paikallisesti uusiutunut ja leikkauskelvoton tai metastasoitunut mahasyöpä (mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma). Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika ja toissijaisia päätetapahtumia olivat etenemisvapaa elossaoloaika ja kokonaisvasteprosentti. Vaatimuksena oli, että potilaan tauti oli edennyt ensilinjan hoidon aikana tai 4 kk kuluessa viimeisestä ensilinjan hoidon annoksesta ja ECOG-toimintakykyluokka oli 0–1. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Cyramzaa ja paklitakselia (n = 330) tai lumelääkettä ja paklitakselia (n = 335). Satunnaistaminen stratifioitiin maantieteellisen alueen, ensilinjan hoidon aloittamisesta taudin etenemiseen kuluneen ajan (< 6 kk vs. ≥ 6 kk) ja taudin mitattavuuden mukaan. Cyramzaa (8 mg/kg) tai lumelääkettä annettiin infuusiona laskimoon 2 viikon välein 28 päivän syklin aikana (päivinä 1 ja 15). Paklitakselia (80 mg/m²) annettiin infuusiona laskimoon kunkin 28 päivän syklin päivinä 1, 8 ja 15.

Valtaosa (75 %) tutkimuksessa satunnaistetuista potilaista oli saanut aiempaa platinan ja fluoropyrimidiinin yhdistelmähoitoa ilman antrasykliiniä. Loput (25 %) olivat saaneet aiemmin platinan ja fluoropyrimidiinin yhdistelmähoitoa yhdessä antrasykliinin kanssa. Tauti eteni ensilinjan hoidon aikana kahdella potilaalla kolmesta (66,8 %). Potilaiden lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet olivat hoitoryhmissä yleisesti ottaen samankaltaiset: iän mediaani oli 61 vuotta, 71 % potilaista oli miehiä, 61 % oli valkoihoisia ja 35 % aasialaisia, 39 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 61 %:lla 1, 81 %:lla potilaista tauti oli mitattavissa, 79 %:lla potilaista oli mahasyöpä ja 21 %:lla ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma. Valtaosalla potilaista (76 %) tauti oli edennyt 6 kk kuluessa ensilinjan hoidon aloittamisesta. Cyramzan ja paklitakselin yhdistelmää saaneilla potilailla hoidon keston mediaani oli 19 viikkoa ja lumelääkettä ja paklitakselia saaneilla potilailla 12 viikkoa. Cyramzan suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli 98,6 % ja lumeen 99,6 %. Paklitakselin suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli 87,7 % Cyramza + paklitakseli -ryhmässä ja 93,2 % lumelääke + paklitakseli -ryhmässä. Haittatapahtumien takia hoidon lopettaneiden potilaiden prosenttiosuus oli samaa luokkaa: 12 % Cyramzaa ja paklitakselia saaneista potilaista ja 11 % lumelääkettä ja paklitakselia saaneista. Systeemistä syöpähoitoa annettiin lopettamisen jälkeen 47,9 %:lle Cyramzaa ja paklitakselia saaneista potilaista ja 46,0 %:lle lumelääkettä ja paklitakselia saaneista.

Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja paklitakselin yhdistelmää saaneilla potilailla lumelääkettä ja paklitakselia saaneisiin potilaisiin verrattuna (HR 0,807; 95 % lv: 0,678–0,962; p = 0,0169). Elosaolon mediaani piteni 2,3 kk enemmän Cyramza + paklitakseli -ryhmässä: 9,63 kk Cyramza + paklitakseli -ryhmässä ja 7,36 kk lumelääke + paklitakseli -ryhmässä.

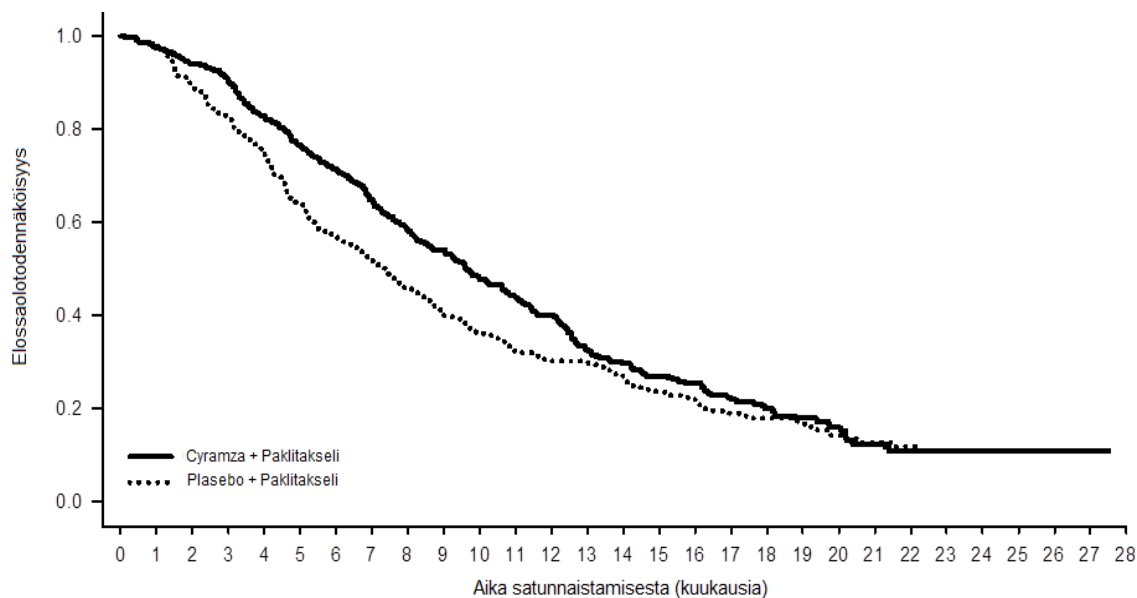
Etenemisvapaa elossaolo parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja paklitakselin yhdistelmää saaneilla potilailla lumelääkettä ja paklitakselia saaneisiin potilaisiin verrattuna (HR 0,635; 95 % lv: 0,536–0,752; $p < 0,0001$). Etenemisvapaan elossaolon mediaani piteni 1,5 kk enemmän Cyramza + paklitakseli -ryhmässä: 4,4 kk Cyramza + paklitakseli -ryhmässä ja 2,9 kk lume + paklitakseli -ryhmässä. Objekttiivinen vasteprosentti (täydellinen vaste + osittainen vaste) parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja paklitakselin yhdistelmää saaneilla potilailla lumetta ja paklitakselia saaneisiin potilaisiin verrattuna (ristitulosuhde 2,140; 95 % lv: 1,499–3,160; $p = 0,0001$). Objekttiivinen vasteprosentti oli Cyramza + paklitakseli -ryhmässä 27,9 % ja lumelääke + paklitakseli -ryhmässä 16,1 %. Kokonaiselossaoloaika ja etenemisvapaa elossaoloaika paranivat johdonmukaisesti ennalta määritellyissä ikään, sukupuoleen ja etniseen taustaan perustuvissa alaryhmissä ja useimmissa muissa ennalta määritellyissä alaryhmissä. Tehotulokset esitetään taulukossa 10.

Taulukko 10: Tehotietojen yhteenveto -hoitoaikomuspopulaatio (ITT-populaatio)

	Cyramza + paklitakseli N = 330	Lumelääke + paklitakseli N = 335
Kokonaiselossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	9,6 (8,5; 10,8)	7,4 (6,3; 8,4)
Riskisuhde (95 % lv)	0,807 (0,678; 0,962)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	0,0169	
Etenemisvapaa elossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Riskisuhde (95 % lv)	0,635 (0,536; 0,752)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	< 0,0001	
Objektiivinen vasteprosentti (täydellinen vaste + osittainen vaste)		
Prosenttiosuus (95 % lv)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,6; 20,4)
Ristitulosuhde	2,140 (1,449; 3,160)	
CMH-testin stratifioitu p-arvo	0,0001	

Lyhenteet: lv = luottamusväli, CMH = Cochran–Mantel–Haenszel

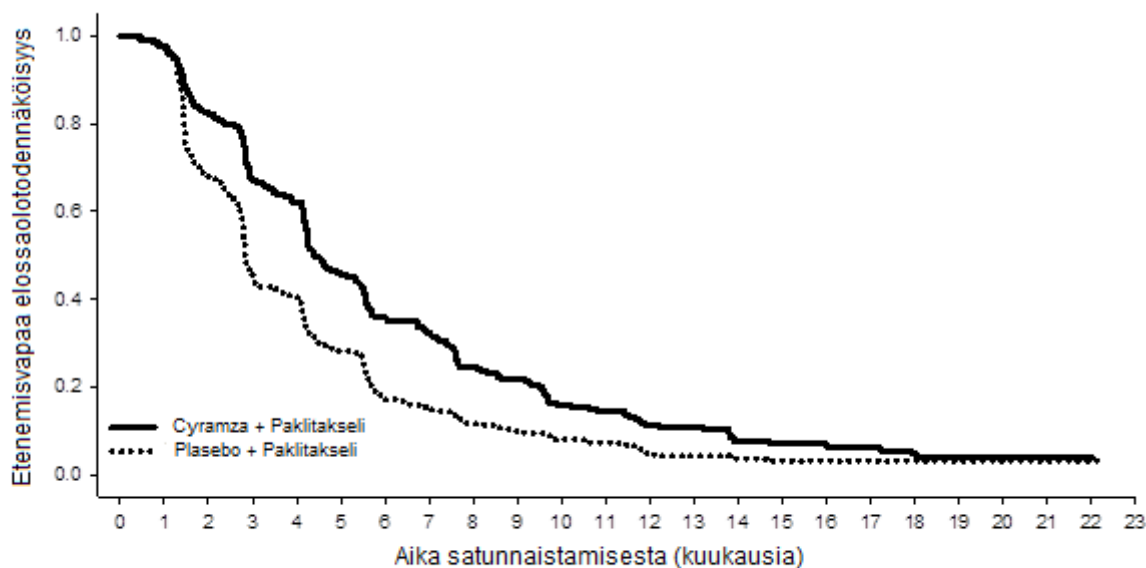
Kuva 1: Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier -käyrät, Cyramza + paklitakseli vs. lumelääke + paklitakseli, RAINBOW-tutkimus



Potilaat, joilla edelleen riski

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

Kuva 2: Etenemisvapaa elossaoloajan Kaplan–Meier -käyrät, Cyramza + paklitakseli vs. lumelääke + paklitakseli, RAINBOW-tutkimus



Potilaat, joilla edelleen riski

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

REGARD

Monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa REGARD-tutkimuksessa Cyramzan ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmään. Tutkimus tehtiin 355 potilaalla, joilla oli aiemman platina- tai

fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen paikallisesti uusiutunut ja leikkauskelvoton tai metastasoitunut mahasyöpä (mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma). Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika ja toissijaisia päätetapahtumia oli etenemisvapaa elossaoloaika. Vaatimuksena oli, että potilaan tauti oli edennyt 4 kk kuluessa metastasoituneen taudin viimeisestä ensilinjan hoidon annoksesta, liitännäishoidon aikana tai 6 kk kuluessa viimeisestä liitännäishoitoannoksesta ja potilaan ECOG-toimintakykyluokka oli 0–1. Potilaiden tutkimukseenottokriteerinä oli, että kokonaisbilirubiini oli $\leq 1,5$ mg/dl ja ASAT ja ALAT olivat $\leq 3 \times$ ULN, tai jos potilaalla oli maksametastaaseja, $\leq 5 \times$ ULN.

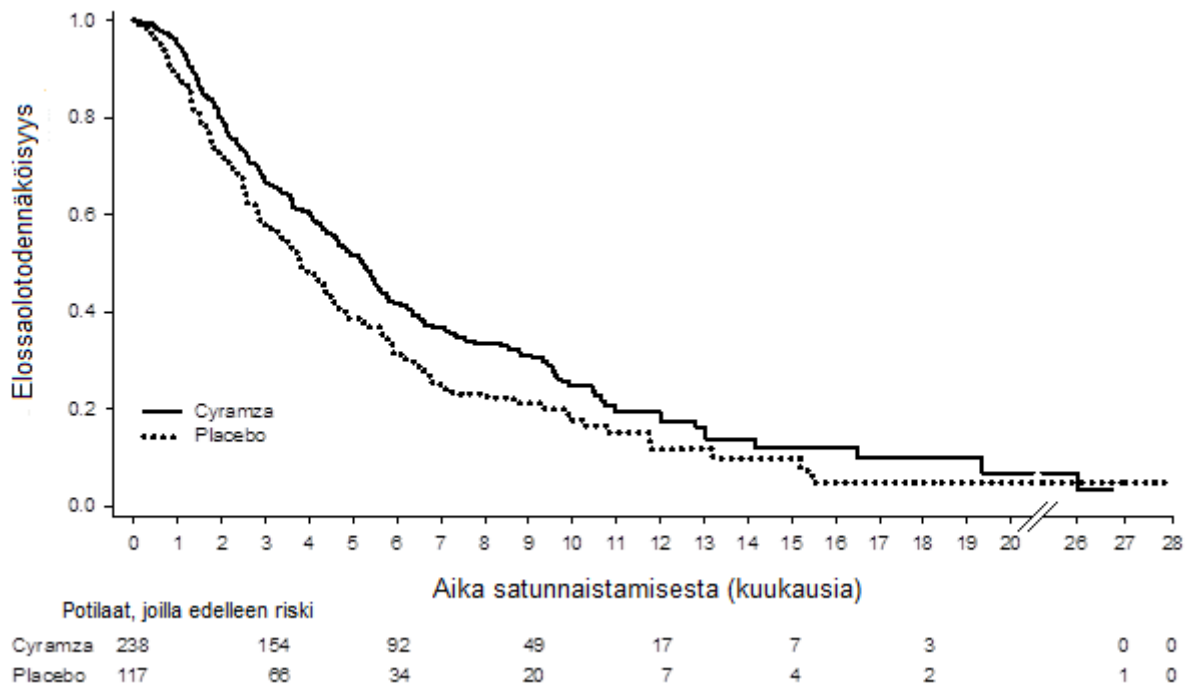
Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan infuusiona laskimoon 8 mg/kg Cyramzaa (n = 238) tai lumelääkettä (n = 117) 2 viikon välein. Satunnaistaminen stratifioitiin edeltävien 3 kuukauden aikaisen painonlaskun (≥ 10 % vs. < 10 %), maantieteellisen alueen ja primaarikasvaimen sijainnin (mahalaukku vs. ruokatorvi-mahalaukkuraja) mukaan. Lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet olivat tasapainotettu. ECOG-toimintakykyluokka oli 72 %:lla potilaista 1. REGARD-tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli Child–Pugh -luokan B tai C maksakirroosi. Cyramza-hoitoa saaneista potilaista 11 % ja lumelääkettä saaneista 6 % lopetti hoidon haittatapahtumien takia. Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzaa saaneilla potilailla lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (riskisuhde [HR] 0,776; 95 % lv: 0,603–0,998; p = 0,0473), eli kuoleman riski pieneni 22 % ja elossaoloajan mediaani piteni lumehoidon 3,8 kuukaudesta Cyramza-hoidon 5,2 kuukauteen. Etenemisvapaa elossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzaa saaneilla potilailla lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (HR 0,483; 95 % lv: 0,376–0,620; p < 0,0001), eli taudin etenemisen tai kuoleman riski pieneni 52 % ja etenemisvapaan elossaoloajan mediaani piteni lumehoidon 1,3 kuukaudesta Cyramza-hoidon 2,1 kuukauteen. Tehotulokset esitetään taulukossa 7.

Taulukko 11: Tehotietojen yhteenveto – ITT-hoitoaikomuspopulaatio

	Cyramza N = 238	Lumelääke N = 117
Kokonaiselossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Riskisuhde (95 % lv)	0,776 (0,603; 0,998)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	0,0473	
Etenemisvapaa elossaoloaika (kk)		
Mediaani (95 % lv)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Riskisuhde (95 % lv)	0,483 (0,376; 0,620)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	< 0,0001	
12 viikon etenemisvapaa elossaoloaika (%) (95 % lv)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

Lyhenteet: lv = luottamusväli

Kuva 3: Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier -käyrät, Cyramza vs. lumelääke, REGARD-tutkimus



Perustuen REGARD-tutkimuksen rajalliseen määrään HER2-positiivisia, mahasyöpää tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavia potilaita ja aiemmin trastutsumabilla hoidettuja potilaita (RAINBOW-tutkimuksessa), voidaan pitää epätodennäköisenä, että Cyramza vaikuttaisi haitallisesti tai ei tehoaisi potilaisiin, joilla on HER2-positiivinen mahasyöpä. *Post hoc*, stratifioimaton alaryhmä-analyysi RAINBOW-tutkimuksen potilaista, joita oli aiemmin hoidettu trastutsumabilla (n=39), osoitti potilaille mahdollista etua elossaoloajassa (HR 0,679, 95% CI 0,327, 1,419) ja etenemisvapaassa elossaoloajassa (PFS)(HR 0,399, 95% CI 0,194, 0,822).

RAISE

RAISE oli maailmanlaajuinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa Cyramzan ja FOLFIRI-hoidon yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja FOLFIRI-hoidon yhdistelmään etäpesäkkeistä kolorektaalisyöpää sairastaneilla potilailla, joilla tauti oli edennyt ensilinjan bevasitsumabi-, oksaliplatiini- ja fluoropyrimidiinihoidon aikana tai sen jälkeen. Vaatimuksena oli, että potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 ja että tauti oli edennyt 6 kuukauden kuluessa ensilinjan hoidon viimeisestä annoksesta. Potilaiden maksa-, munuais- ja koagulaatiotoiminnan oli oltava riittävä. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli anamneesissa hallitsematon perinnöllinen tai hankinnainen verenvuoto tai tromboottinen häiriö tai joilla oli ollut äskettäin vaikea (asteen ≥ 3) verenvuoto tai valtimotromboositapahtuma satunnaistamista edeltävien 12 kuukauden aikana. Tutkimuksesta suljettiin pois myös potilaat, joilla oli ollut valtimotromboositapahtuma, asteen 4 hypertensio, asteen 3 proteinuria, asteen 3–4 verenvuototapahtuma tai suolen perforaatio ensilinjan bevasitsumabihoidon aikana.

Yhteensä 1 072 potilasta satunnaistettiin (1:1) saamaan joko Cyramzaa ($n = 536$) annoksena 8 mg/kg tai lumelääkettä ($n = 536$) yhdessä FOLFIRI-hoidon kanssa. Kaikki lääkevalmisteet annettiin laskimoon. FOLFIRI-hoidossa annettiin 180 mg/m² irinotekaania 90 minuutin aikana ja samanaikaisesti 400 mg/m² foliinihappoa 120 minuutin aikana, minkä jälkeen 5-fluorourasiilia annettiin ensin boluksena 400 mg/m² 2–4 minuutin aikana ja sitten 2 400 mg/m² jatkuvana infuusiona 46–48 tunnin aikana. Hoitojaksot toistettiin molemmissa ryhmissä 2 viikon välein. Jos potilas lopetti yhden tai useamman hoitokomponentin haittatapahtuman takia, hän sai jatkaa hoitoa yhdellä tai useammalla muulla hoitokomponentilla, kunnes tauti eteni tai ilmeni sietämätöntä toksisuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisuudessaan elossaoloaika ja toissijaisia päätetapahtumia olivat mm. etenemisvapaa elossaoloaika, objektiivinen vasteprosentti ja elämänlaatu EORTC:n (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30-kyselylomakkeella mitattuna. Satunnaistaminen stratifioitiin maantieteellisen alueen, kasvaimen KRAS-statusen (mutantti tai villityyppi) ja ensilinjan hoidon aloittamisen jälkeen taudin etenemiseen kuluneen ajan mukaan (< 6 kk vs. ≥ 6 kk).

Hoitoryhmien hoitoaikomuspopulaatioiden demografiset ja lähtötilanteen tiedot olivat samanlaiset. Iän mediaani oli 62 vuotta, ja 40 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita, 57 % potilaista oli miehiä, 76 % oli valkoihoisia ja 20 % aasialaisia, 49 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0, 49 %:lla kasvaimessa oli KRAS-mutaatio ja 24 %:lla potilaista taudin etenemiseen kulunut aika ensilinjan hoidon aloittamisen jälkeen oli < 6 kuukautta. Systeemistä syöpähoitoa annettiin lopettamisen jälkeen 54 %:lle Cyramzaa ja FOLFIRI-hoitoa saaneista potilaista ja 56 %:lle lumetta ja FOLFIRI-hoitoa saaneista.

Kokonaisuudessaan elossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja FOLFIRI-hoidon yhdistelmää saaneilla potilailla verrattuna lumetta ja FOLFIRI-hoitoa saaneisiin (HR 0,844; 95 % lv: 0,730–0,976; $p = 0,0219$). Elosaoloajan mediaani piteni 1,6 kk enemmän Cyramza + FOLFIRI -ryhmässä: 13,3 kk Cyramza + FOLFIRI -ryhmässä ja 11,7 kk lume + FOLFIRI -ryhmässä. Etenemisvapaa elossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja FOLFIRI-hoidon yhdistelmää saaneilla potilailla verrattuna lumetta ja FOLFIRI-hoitoa saaneisiin (HR 0,793; 95 % lv: 0,697–0,903; $p = 0,0005$). Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani piteni 1,2 kk enemmän Cyramza + FOLFIRI -ryhmässä: 5,7 kk Cyramza + FOLFIRI -ryhmässä ja 4,5 kk lume + FOLFIRI -ryhmässä. Tehotulokset esitetään taulukossa 10 ja kuvissa 4 ja 5.

Kokonaisuudessaan elossaoloajasta ja etenemisvapaasta elossaoloajasta tehtiin ennalta määritellyt analyysit stratifiointitekijöiden mukaan. Kokonaisuudessaan elossaoloajan HR oli 0,82 (95 % lv: 0,67–1,0) potilailla, joilla kasvaimessa oli KRAS-villityyppi, ja 0,89 (95 % lv: 0,73–1,09) potilailla, joilla kasvaimessa oli KRAS-mutaatio. Kokonaisuudessaan elossaoloajan HR oli 0,86 (95 % lv: 0,73–1,01) potilailla, joilla taudin etenemiseen kulunut aika ensilinjan hoidon aloittamisen jälkeen oli ≥ 6 kk, ja 0,86 (95 % lv: 0,64–1,13) potilailla, joilla taudin etenemiseen kulunut aika ensilinjan hoidon aloittamisen jälkeen oli < 6 kk. Molemmat ennalta määritellyt etenemisvapaan elossaoloajan ja kokonaisuudessaan elossaoloajan alaryhmäanalyysit osoittivat, että Cyramza + FOLFIRI -hoidolla saavutettiin parempi hoitovaikutus

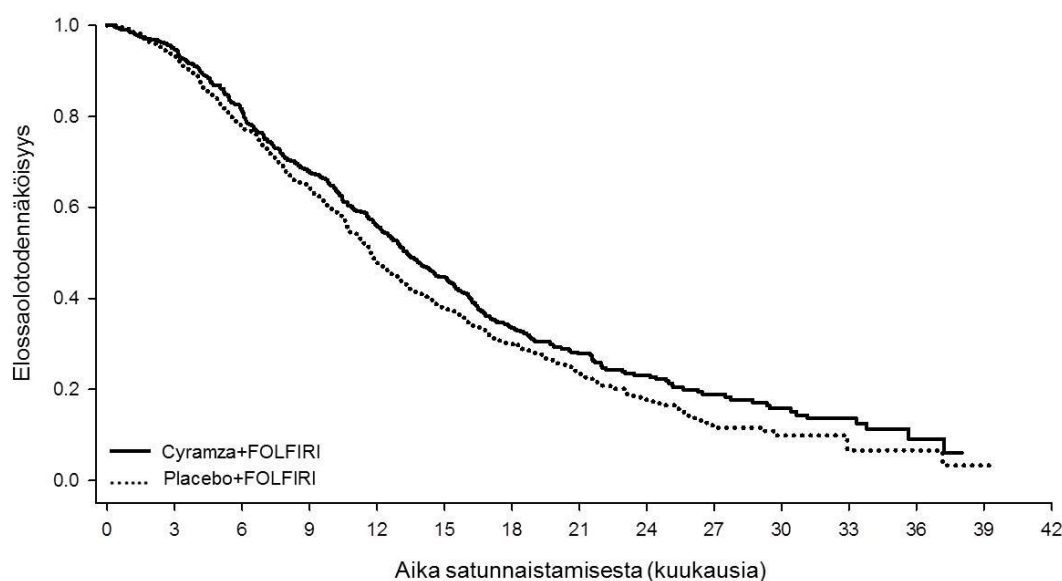
kuin lume + FOLFIRI-hoidolla. Alaryhmien muodostusperusteet olivat ikä (< 65 ja ≥ 65 vuotta), sukupuoli, etninen tausta, ECOG-toimintakykyluokka (0 tai ≥ 1), etäpesäkkeitä sisältävien elinten lukumäärä, etäpesäkkeiden sijainti vain maksassa, primaarikasvaimen sijainti (paksusuoli tai peräsuoli) ja karsinoembryonaalisen antigeenin pitoisuus (< 200 mikrog/l, ≥ 200 mikrog/l). 32:ssa ennalta määritellyssä kokonaiselossaoloajan alaryhmäanalyysissä 33:sta HR oli < 1,0. Ainoa alaryhmä, jossa HR oli > 1, koski potilaita, joilla tauti oli edennyt < 3 kuukauden kuluessa ensilinjan bevasitumabihoidon aloittamisesta (HR 1,02 [95 % lv: 0,68–1,55]). Tällä ainoalla alaryhmällä voidaan katsoa olevan aggressiivinen tauti, joka reagoi suhteellisen huonosti ensilinjan hoitoon. Molemmissa hoitoryhmissä potilailla, joilla oli neutropeniaa, oli pidempi kokonaiselossaoloajan mediaani kuin niillä, joilla ei ollut neutropeniaa. Kokonaiselossaoloajan mediaani potilailla, joilla oli minkä tahansa asteista neutropeniaa oli suurempi ramusirumabiryhmässä (16,1 kk) kuin lumelääkeryhmässä (12,6 kk). Kokonaiselossaoloajan mediaani potilailla, joilla ei ollut neutropeniaa oli 10,7 kk molemmissa ryhmissä.

Taulukko 12: Tehotietojen yhteenvedo – ITT-populaatio

	Cyramza + FOLFIRI N=536	Lumelääke + FOLFIRI N=536
Kokonaiselossaoloaika (kk)		
Mediaani (95% lv)	13,3 (12,4; 14,5)	11,7 (10,8; 12,7)
Riskisuhde (95% lv)	0,84 (0,73; 0,98)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	0,022	
Etenemisvapaa elossaoloaika (kk)		
Mediaani (95% lv)	5,7 (5,5; 6,2)	4,5 (4,2; 5,4)
Riskisuhde (95% lv)	0,79 (0,70; 0,90)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	<0,001	

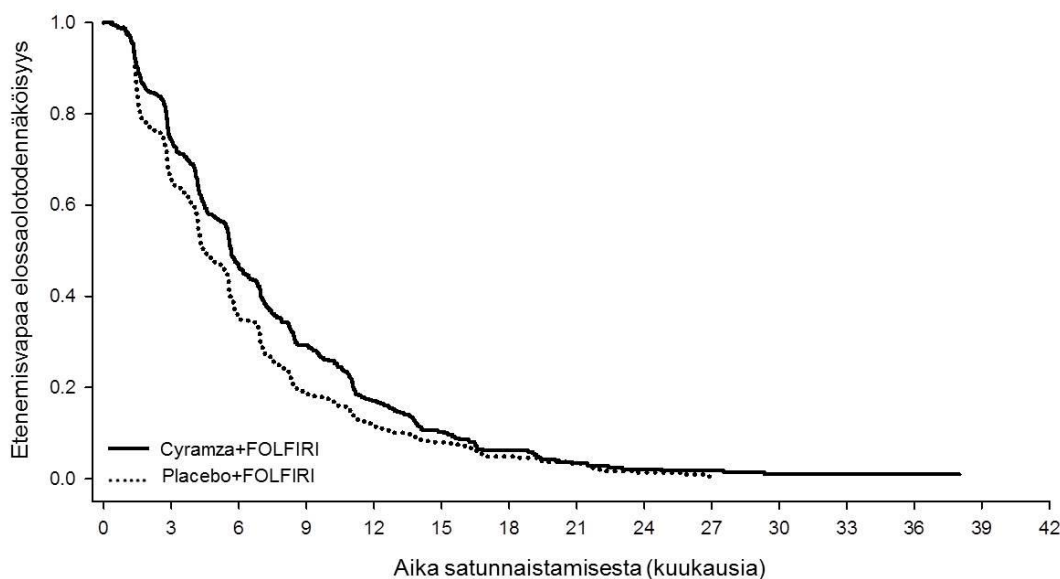
Lyhenteet: lv=luottamusväli

Kuva 4: Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier -käyrät, Cyramza + FOLFIRI vs. lumelääke + FOLFIRI, RAISE-tutkimus



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

Kuva 5: Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät, Cyramza + FOLFIRI vs. lumelääke + FOLFIRI, RAISE-tutkimus



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

Objektiivinen vasteprocentti oli samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (13,4 % ramusirumabi + FOLFIRI -ryhmässä vs. 12,5 % lume + FOLFIRI -ryhmässä). Taudin hallintaprocentti (täydellinen vaste + osittainen vaste + stabiili tauti) oli numeerisesti suurempi ramusirumabi + FOLFIRI -ryhmän potilailla (74,1 %) kuin lume + FOLFIRI -ryhmässä (68,8 %). Ramusirumabi + FOLFIRI -hoitoryhmän potilaat ilmoittivat elämänlaadun heikentyneen ohimenevästi useimmilla EORTC QLQ-C30 -kyselylomakkeen asteikoilla verrattuna lume + FOLFIRI -hoitoryhmän potilaisiin. Ryhmien välisiä eroja ilmoitettiin vähän ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

REVEL

REVEL oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa Cyramzan ja dosetakselin yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmään 1 253 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoitunut levyepiteelimäinen tai ei-levyepiteelimäinen keuhkosityöpä, joka oli edennyt yhden platinapohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen. Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Cyramzaa ja dosetakselia (n = 628) tai lumetta ja dosetakselia (n = 625). Satunnaistaminen stratifioitiin maantieteellisen alueen, sukupuolen, aiemman ylläpito-hoidon ja ECOG-toimintakykyluokan mukaan. Cyramzaa (10 mg/kg) tai lumelääkettä ja dosetakselia (75 mg/m²) annettiin infuusiona laskimoon 21-päiväisen hoitojakson ensimmäisenä päivänä. Itä-Aasiassa sijaitsevista tutkimuskeskuksista annettiin pienempi dosetakseliannos (60 mg/m²) 21 päivän välein. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli ollut äskettäin vakava keuhkoverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto tai postoperatiivinen verenvuoto, tai joilla oli merkkejä keskushermoston verenvuodosta, suuren ilmatien tai verisuonen kasvain, ontelo kasvaimessa tai anamneesissa merkittävä vuoto tai hallitsematon tromboottinen häiriö. Tutkimuksesta suljettiin pois myös potilaat, jotka saivat mitään terapeuttista antikoagulanttia ja/tai pitkäaikaisesti tulehduskipulääkkeitä tai muita verihiiutaleiden estäjiä tai joilla oli hoitamaton, kliinisesti epävakaa aivo/keskushermoston metastaasi (ks. kohta 4.4). Aspiriinin käyttö sallittiin annokseen 325 mg/päivä saakka. Tutkimuksessa oli mukana rajallinen määrä muita kuin valkoihaisia potilaita, erityisesti tummaihoisia potilaita (2.6%). Siksi tässä potilasryhmässä ramusirumabin ja dosetakselin yhdistelmän

käytöstä on rajallisesti kokemusta edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa, kuten myös potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, kardiovaskulaarinen sairaus tai lihavuus.

Potilaiden lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet olivat hoitoryhmissä yleisesti ottaen samankaltaiset: iän mediaani oli 62 vuotta, 67 % potilaista oli miehiä, 82 % oli valkoihoisia ja 13 % aasialaisia, 32 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 67 %:lla 1, 73 %:lla potilaista tauti oli histologialtaan muunlainen kuin levyepiteelimäinen ja 26 %:lla levyepiteelimäinen. Yleisimpiä aiempia hoitoja olivat pemetreksedi (38 %), gemsitabiini (25 %), taksaani (24 %) ja bevasitsumabi (14 %). 22 % potilaista sai aiempaa ylläpitohoitoa. Dosetakselihoiton keston mediaani oli 14,1 viikkoa ramusirumabi + dosetakseli -ryhmässä (saatujen infuusioiden mediaani 4,0) ja 12,0 viikkoa lume + dosetakseli -ryhmässä (saatujen infuusioiden mediaani 4,0).

Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja dosetakselin yhdistelmää saaneilla potilailla verrattuna lumetta ja dosetakselia saaneisiin (HR 0,857; 95 % lv: 0,751–0,979; $p = 0,024$). Elossaoloajan mediaani piteni 1,4 kk enemmän Cyramza + dosetakseli -ryhmässä: 10,5 kk Cyramza + dosetakseli -ryhmässä ja 9,1 kk lume + dosetakseli -ryhmässä. Etenemisvapaa elossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi Cyramzan ja dosetakselin yhdistelmää saaneilla potilailla verrattuna lumetta ja dosetakselia saaneisiin (HR 0,762; 95 % lv: 0,677–0,859; $p = 0,001$). Etenemisvapaa elossaoloajan mediaani piteni 1,5 kk enemmän Cyramza + dosetakseli -ryhmässä: 4,5 kk Cyramza + dosetakseli -ryhmässä ja 3 kk lume + dosetakseli -ryhmässä. Objekttiivinen vasteprosentti parani merkitsevästi Cyramzan ja dosetakselin yhdistelmää saaneilla potilailla verrattuna lumetta ja dosetakselia saaneisiin (22,9 % vs. 13,6 %; $p < 0,001$). Ensisijainen elämänlaatuanalyysi osoitti, että elämänlaadun heikentymiseen kulunut aika oli hoitoryhmissä samaa luokkaa kaikilla keuhkosityövän oireasteikoilla (Lung Cancer Symptom Scale, LCSS) mitattuna.

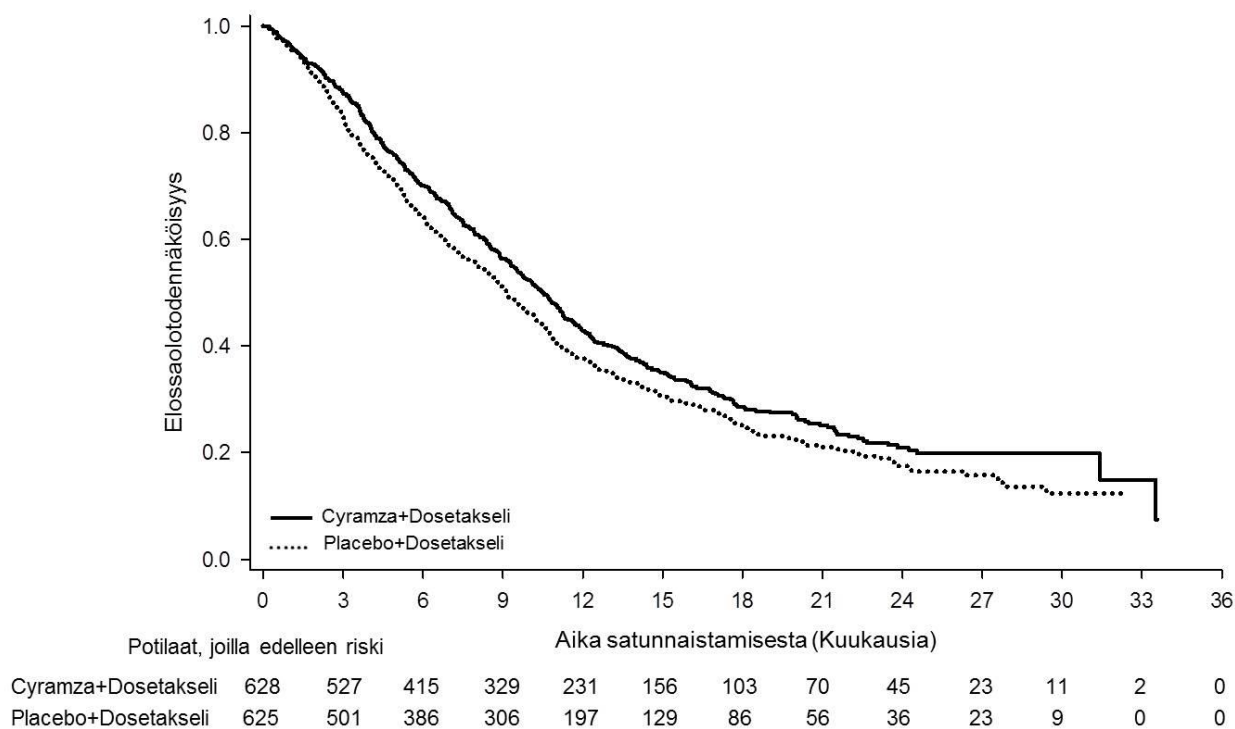
Johdonmukaista edistymistä (ramusirumabi + dosetakseli vs. lume + dosetakseli) havaittiin tärkeissä etenemisvapaa elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan alaryhmissä. Kokonaiselossaoloaika koskevan alaryhmän tulokset olivat seuraavanlaiset: histologialtaan muunlainen kuin levyepiteelimäinen syöpä (HR 0,83; 95 % lv: 0,71–0,97; kokonaiselossaoloajan mediaani: 11,1 vs. 9,7 kk) ja levyepiteelimäinen syöpä (HR 0,88; 95 % lv: 0,69–1,13; kokonaiselossaoloajan mediaani: 9,5 vs. 8,2 kk); potilaat, jotka saivat aiempaa ylläpitohoitoa (HR 0,69; 95 % lv: 0,51–0,93; kokonaiselossaoloajan mediaani: 14,4 vs. 10,4 kk); aiemman hoidon aloittamisesta kulunut aika < 9 kk (HR 0,75; 95 % lv: 0,64–0,88; kokonaiselossaoloajan mediaani: 9,3 vs. 7,0 kk); < 65 -vuotiaat potilaat (HR 0,74, 95% lv: 0,62–0,87; kokonaiselossaoloajan mediaani 11,3 vs 8,9 kk). Potilaiden, jotka saivat ramusirumabia ja dosetakselia edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon ja joiden tauti oli edennyt aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen, korkeamman iän havaittiin viittaavan heikompaan tehoon (ks. kohta 5.1). Tehossa ei havaittu eroja hoitoryhmien välillä alaryhmissä ≥ 65 vuotiaat potilaat (kokonaiselossaoloajan HR 1.10, 95% lv: 0.89-1.36; kokonaiselossaoloajan mediaani: 9,2 vs 9,3 kk, ks. kohta 4.4), ennen hoitoa taksaania saaneet potilaat (HR 0,81; 95% lv: 0,62-1,07; kokonaiselossaoloajan mediaani: 10,8 vs 10,4 kk) ja potilaat, joiden aiemman hoidon aloittamisesta kulunut aika oli ≥ 9 kk (HR 0,95; 95% lv: 0,75-1,2; kokonaiselossaoloajan mediaani: 13,7 vs 13,3 kk). Tehotulokset esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13: Tehotietojen yhteenveto –ITT-populaatio

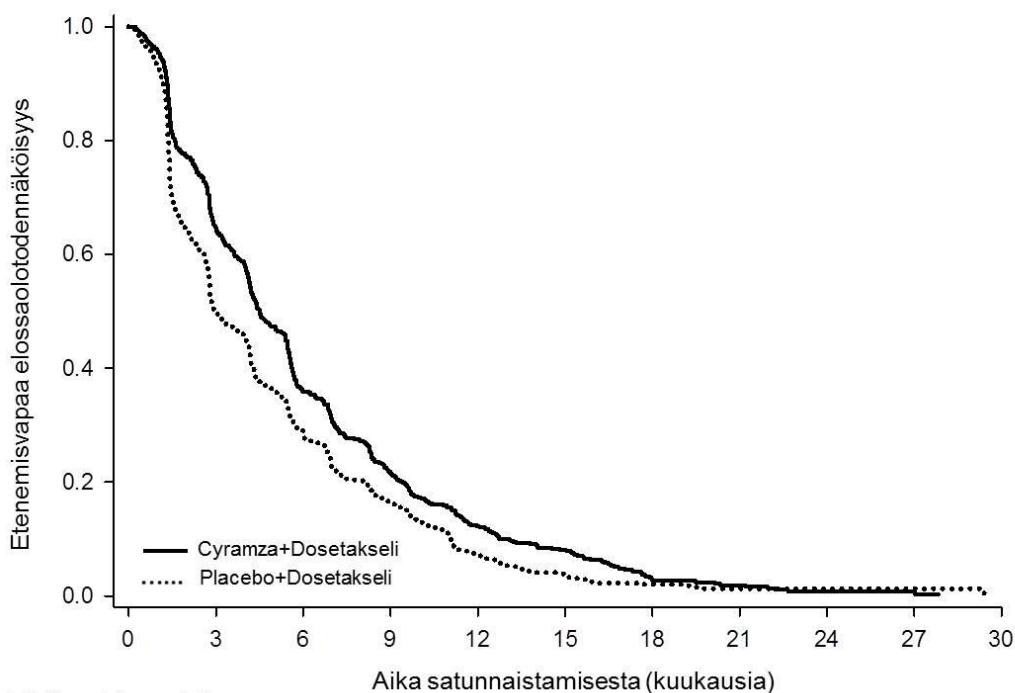
	Cyramza + dosetakseli N=628	Lumelääke + dosetakseli N=625
Kokonaiselossaoloaika (kk)		
Mediaani (95% lv)	10,5 (9,5; 11,2)	9,1 (8,4; 10,0)
Riskisuhde (95% lv)	0,857 (0,751; 0,979)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	0,024	
Etenemisvapaa elossaoloaika (kk)		
Mediaani (95% lv)	4,5 (4,2; 5,4)	3,0 (2,8; 3,9)
Riskisuhde (95% lv)	0,762 (0,677; 0,859)	
Stratifioitu log-rank-testin p-arvo	<0,001	
Objektiivinen vaste (täydellinen vaste + osittainen vaste)		
Prosenttiosuus (95% lv)	22,9 (19,7; 26,4)	13,6 (11,0; 16,5)
CMH-testin stratifioitu p-arvo	<0,001	

Lyhenteet: lv = luottamusväli, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Kuva 6: Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät, Cyramza + dosetakseli vs. lumelääke + dosetakseli, REVEL-tutkimus



Kuva 7: Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät, Cyramza + dosetakseli vs. lumelääke + dosetakseli, REVEL-tutkimus



Potilaat, joilla edelleen riski	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Cyramza+Dosectaxeli	628	383	204	120	59	38	11	7	3	3	0
Placebo+Dosectaxeli	625	301	172	95	37	17	9	4	3	2	0

Potilaat, joiden ECOG-toimintakykyluokka (Eastern Cooperative Oncology Group) on ≥ 2 Avaintutkimuksiin ei otettu millään indikaatiolla mukaan potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli ≥ 2 . Tästä syystä Cyramzan turvallisuutta ja tehoa ei tunneta tässä potilaspopulaatiossa.

Immunogeenisyys

Lääkevasta-aineita tutkittiin potilailta useina ajankohtina kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa (RAINBOW ja REGARD). Näytteet tutkittiin 956 potilaalta: 527:ltä ramusirumabia saaneelta potilaalta ja 429:ltä vertailuhoitoa saaneelta potilaalta. Lääkevasta-aineita kehittyi 11:llä (2,2 %) ramusirumabia saaneista potilaista ja kahdella (0,5 %) vertailuhoitoa saaneista potilaista. Infuusioreaktioita ei esiintynyt kenelläkään potilaista, joille kehittyi lääkevasta-aineita. Yhdellekään potilaalle ei kehittynyt ramusirumabia neutraloivia vasta-aineita. Lääkevasta-aineiden vaikutusta ramusirumabin tehoon ja turvallisuuteen ei voida arvioida, sillä tietoja ei ole riittävästi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Cyramza-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa mahalaukun adenokarsinoomassa, paksu- ja peräsuolen adenokarsinoomassa ja keuhkosityövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun annostus oli 8 mg/kg 2 viikon välein, ramusirumabin geometriset C_{\min} -keskiarvot seerumissa olivat 49,5 µg/ml (vaihteluväli 6,3–228 µg/ml) ennen neljättä annosta ja 74,4 µg/ml (vaihteluväli 13,8–234 µg/ml) ennen seitsemättä annosta, kun ramusirumabia annettiin monoterapiana potilaille, joilla oli pitkälle edennyt mahasyöpä.

Kun ramusirumabin annostus oli 8 mg/kg 2 viikon välein yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa, ramusirumabin geometriset C_{\min} -keskiarvot seerumissa olivat 46,3 µg/ml (vaihteluväli 7,7 – 119

µg/ml) ennen kolmatta annosta ja 65,1 µg/ml (vaihteluväli 14,5 – 205 µg/ml) ennen viidettä annosta, metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaneilla potilailla.

Kun annostus oli 10 mg/kg 3 viikon välein, ramusirumabin geometriset C_{\min} -keskiarvot seerumissa olivat 28,3 µg/ml (vaihteluväli 2,5–108 µg/ml) ennen kolmatta annosta ja 38,4 µg/ml (vaihteluväli 3,1–128 µg/ml) ennen viidettä annosta, kun ramusirumabia annettiin yhdessä dosetakselin kanssa potilaille, joilla oli ei-pienisolainen keuhkosityöpä.

Imeytyminen

Cyramza annetaan infuusiona laskimoon. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ramusirumabin vakaan tilan jakautumistilavuuden keskiarvo (% variaatiokerroin [CV %]) oli 5,4 l (15%).

Biotransformaatio

Ramusirumabin metaboliaa ei ole tutkittu. Vasta-aineet häviävät pääosin katabolian vaikutuksesta.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ramusirumabin keskipuhdistuma (CV%) oli 0,015 l/h (30%) ja puoliintumisajan keskiarvo 14 päivää (20%).

Riippuvaisuus ajasta ja annoksesta

Ramusirumabin (6–20 mg/kg) farmakokinetiikassa ei ollut selviä annossuhteen poikkeamia.

Kumuloitumissuhde oli 1,5, kun ramusirumabia annettiin 2 viikon välein.

Populaatiofarmakokineettisen mallin avulla tehtyjen simulaatioiden perusteella vakaa tila saavutetaan kuudenteen annokseen mennessä.

Ikäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ramusirumabialtistus ≥ 65 -vuotiailla potilailla ei eronnut altistuksesta < 65 -vuotiailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta ramusirumabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ramusirumabialtistus oli samaa luokkaa lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma $\geq 60 - < 90$ ml/min), keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 60$ ml/min) tai vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 15-29 ml/min) verrattuna normaaliin munuaistoimintaan (kreatiniinipuhdistuma ≥ 90 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta ramusirumabin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ramusirumabialtistus lievässä maksan vajaatoiminnassa (kokonaisbilirubiini $> 1,0 - 1,5$ x viitealueen yläraja [ULN] ja mikä tahansa ASAT tai kokonaisbilirubiini $\leq 1,0$ ULN ja ASAT $> ULN$) tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (kokonaisbilirubiini $> 1,5 - 3,0$ x ULN ja mikä tahansa ASAT) oli samaa luokkaa kuin normaalissa maksatoiminnassa (kokonaisbilirubiini ja ASAT $\leq ULN$). Ramusirumabia ei ole tutkittu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (kokonaisbilirubiini $> 3,0$ x ULN ja mikä tahansa ASAT).

Muut erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella seuraavien muuttujien ei todettu vaikuttavan ramusirumabin jakautumiseen: ikä, sukupuoli, etninen tausta, paino ja albumiiniarvo.

Altistus-vastesuhde

Teho

Altistus-vasteanalyysit osoittavat, että ramusirumabin teho korreloi ramusirumabialtistuksen kanssa avaintutkimuksissa. Teho (kokonaisuudessaan ja etenemisvapaan elossaoloajan pidentymisenä mitattuna) liittyi ramusirumabin altistusalueen suurenemiseen, kun ramusirumabia annettiin 8 mg/kg 2 viikon välein ja 10 mg/kg 3 viikon välein.

Turvallisuus

RAINBOW –tutkimuksessa asteen ≥ 3 hypertension, neutropenian ja leukopenian ilmaantuvuus lisääntyi ramusirumabialtistuksen suurentuessa. RAISE-tutkimuksessa asteen ≥ 3 neutropenian ilmaantuvuus lisääntyi ramusirumabialtistuksen suurentuessa. REVEL-tutkimuksessa asteen ≥ 3 kuumeisen neutropenian ja hypertension ilmaantuvuus lisääntyi ramusirumabialtistuksen suurentuessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ramusirumabin karsinogeenisuutta tai geenitoksisuutta ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Toistuvilla annoksilla toteutetuissa toksisuustutkimuksissa makakiapinoilla tunnistetut kohde-elimet olivat munuainen (glomerulonefriitti), luusto (epifyysilevyjen paksuuntuminen ja poikkeava endokondraalinen luutumisen) ja naaraiden sukuelimet (munasarjojen ja kohdun painon pienentyminen). Useissa elimissä havaittiin erittäin lieväästeista tulehdusta ja/tai mononukleaaristen solujen infiltraatiota.

Ramusirumabin lisääntymistoksisuutta ei ole tutkittu, mutta eläinmalleissa angiogeneesiin, VEGF:ään ja VEGF-reseptori-2:een on havaittu liittyvän naaraiden lisääntymistä, alkion ja sikiön kehitystä ja postnataalista kehitystä koskevia kriittisiä seikkoja. Ramusirumabin vaikutusmekanismin perusteella on todennäköistä, että ramusirumabi estää eläimillä angiogeneesiä ja vaikuttaa haitallisesti hedelmällisyyteen (ovulaatioon), istukan kehitykseen, sikiön kehitykseen ja postnataaliseen kehitykseen.

Kerta-annos ramusirumabia ei heikentänyt haavojen paranemista apinoilla koko paksuutta koskevassa viiltomallissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinimonohydrokloridi
Natriumkloridi
Glysiini (E640)
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Cyramzaa ei saa antaa eikä sekoittaa glukoosiliuoksen kanssa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Laimennuksen jälkeen

Kun Cyramza valmistetaan ohjeiden mukaan, infuusioliuos ei sisällä antimikrobisia säilöntäaineita.

Cyramzan on osoitettu säilyvän 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteessä kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C lämpötilassa tai 4 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa mikäli laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on klorobutylikumitulppa, alumiinisineti ja polypropeenikorkki.

50 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on klorobutylikumitulppa, alumiinisineti ja polypropeenikorkki.

Pakkaus, jossa yksi 10 ml:n injektiopullo.

Pakkaus, jossa kaksi 10 ml:n injektiopulloa.

Pakkaus, jossa yksi 50 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Älä ravista injektiopulloa.

Valmista infuusioliuos aseptista tekniikkaa käyttäen, jotta valmistettu liuos pysyy steriilinä.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Tarkasta injektiopullon sisältö hiukkasten ja värimuutosten varalta (infuusiokonsentraatin pitäisi olla kirkasta tai hiukan opalisoivaa, väritöntä tai hiukan kellertävää, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia) ennen laimentamista. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, hävitä injektiopullo.

Laske infuusioliuoksen valmistamista varten tarvittava ramusirumabin annos ja määrä. Injektiopullo sisältää joko 100 mg tai 500 mg 10 mg/ml ramusirumabiliuosta. Laimennukseen saa käyttää vain 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Jos käytössä on esitäytetty laskimoinfuusiopakkaus

Poista ramusirumabin lasketun määrän perusteella vastaava määrä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä esitäytetystä 250 ml laskimoinfuusiopakkauksesta. Siirrä laskettu määrä ramusirumabia aseptisesti laskimoinfuusiopakkaukseen. Pakkauksen sisältämän kokonaismäärän pitäisi olla lopuksi 250 ml. Kääntelee pakkausta varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Infuusioliuos

EI SAA JÄÄTYÄ. Infuusioliuosta EI SAA RAVISTAA. Valmistetta EI SAA laimentaa muilla liuoksilla eikä antaa samassa infuusiosta muiden elektrolyyttien tai lääkevalmisteiden kanssa.

Jos käytössä on tyhjä laskimoinfuusiopakkaus

Siirrä laskettu määrä ramusirumabia aseptisesti tyhjään laskimoinfuusiopakkaukseen. Lisää riittävä määrä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä pakkaukseen, jotta kokonaistilavuudeksi tulee 250 ml. Kääntelee pakkausta varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ. Infuusioliuosta EI SAA RAVISTAA. Valmistetta EI SAA laimentaa muilla liuoksilla eikä antaa samassa infuusiosta muiden elektrolyyttien tai lääkevalmisteiden kanssa.

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen niiden antamista potilaalle. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, infuusioliuos on hävitettävä.

Hävitä injektiopulloon käyttämättä jäänyt ramusirumabi, sillä valmiste ei sisällä antimikrobisia säilöntäaineita.

Anna lääke infuusiopumpulla. Infuusio on annettava erillisen infuusioletkun kautta. Letkussa on oltava 0,22 mikronin proteiinisuoletin ja letku on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä infuusion lopussa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/957/001-003

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. joulukuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltija toimittaa ramusirumabin turvallisuutta ja annosvasteen farmakokinetiikkaa koskevat tulokset satunnaistetusta ramusirumabin monoterapiatutkimuksesta (14T-MC-JVDB). Tässä faasin 2 tutkimuksessa arvioitiin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta ramusirumabin erilaisilla annostuksilla mukaan lukien hyväksytyä annosta suuremmat annokset, 8mg/kg joka toinen viikko toisen linjan mahalaukun adenokarsinooman hoidossa.	01/04/2018 (Tutkimuksen loppuraportti ja turvallisuustulokset)
Myyntiluvan jälkeinen tehotutkimus (PAES): Tutkitaan mahdollisia korrelaatioita biomarkkereiden (VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 ja sVEGFR3 plasmasta, VEGFR2 IHC, lisäksi KRAS, NRAS ja BRAF mutaatio) ja tehotulosten (etenemisvapaa elossaoloaika, kokonaiselossaoloaika) välillä. Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa biomarkerianalyysin tulos RAISE-tutkimuksen translationaalisesta tutkimuspopulaatiosta. - Korrelaatiotulokset VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 ja sVEGFR3 plasmasta, VEGFR2 IHC toimitetaan	15/12/2018

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO – 10 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyramza 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ramusirumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg ramusirumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridi, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

100 mg/10 ml
1 injektiopullo
2 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/957/001 - 1 injektiopullo 10 ml.

EU/1/14/957/002 - 2 injektiopulloa 10 ml.

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO – 50 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyramza 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ramusirumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 10 mg ramusirumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridi, natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

500 mg/50 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/957/003

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI – 10 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Cyramza 10 mg/ml steriili konsentraatti
ramusirumabi
Laimennettuna laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/10 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI – 50 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Cyramza 10 mg/ml steriili konsentraatti
ramusirumabi
Laimennettuna laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 mg/50 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cyramza 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten ramusirumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cyramza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Cyramzaa
3. Miten Cyramzaa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cyramzan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cyramza on ja mihin sitä käytetään

Cyramza on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena, ramusirumabia, joka kuuluu monoklonaalisten vasta-aineiden lääkeryhmään. Ramusirumabi on erikoistunut valkuaisaine, joka voi tunnistaa ja sitoutua toiseen verisuonen valkuaisaineeseen, nimeltään ”VEGF- reseptori- 2”. Tätä reseptoria tarvitaan uusien verisuonten muodostumisessa. Syöpä tarvitsee levitäkseen/kasvaakseen uusien verisuonten muodostumista. Sitoutuessaan ”VEGF- reseptori- 2”:een ja estäessään sen toiminnan, lääke katkaisee verenkierron syöpäsoluille.

Cyramzaa annetaan yhdessä paklitakselin, toisen syöpälääkkeen kanssa pitkälle edenneen mahasyövän (myös ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän) hoitona aikuisille, joilla tauti on edennyt aiemman syöpähoidon jälkeen.

Cyramzaa käytetään pitkälle edenneen mahasyövän (tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän) hoitoon aikuisille, joilla tauti on edennyt aiemman syöpähoidon jälkeen ja joille Cyramzan ja paklitakselin yhdistelmä ei sovi.

Cyramzaa käytetään pitkälle edenneiden paksu- tai peräsuolen (osia paksusuolesta) syöpien hoitoon aikuisilla potilailla. Se annetaan yhdessä muun lääkehoidon, niin kutsutun ”FOLFIRI-solunsalpaajahoidon”, kanssa. Näihin kuuluvat ”5-fluorourasiili”, ”foliinihappo” ja ”irinotekaani”.

Cyramzaa annetaan yhdessä dosetakselin, toisen syöpälääkkeen kanssa pitkälle edenneen keuhkosyövän hoitona aikuisille, joilla tauti on edennyt aiemman syöpähoidon jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Cyramzaa

Sinulle ei saa antaa Cyramzaa

- jos olet allerginen ramusirumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos röntgenkuvissa on merkkejä, että keuhkosyövässä on onteloita tai aukkoja tai keuhkosyöpä on lähellä pääverisuonia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa **ennen** kuin saat Cyramzaa:

- jos sinulla on jokin sairaus, joka suurentaa verenvuodon riskiä. Kerro lääkärille myös, jos käytät jotain lääkettä, joka saattaa suurentaa verenvuodon riskiä tai joka vaikuttaa veren hyytymiseen. Tällaisissa tapauksissa lääkäri seuraa verenvuotoriskiäsi säännöllisin verikokein.
- jos sinulla on keuhkosityöpä ja sinulla on ollut äskettäin vuotoa keuhkoista (yskit kirikkaanpunaista verta) tai otat säännöllisesti tulehduskipulääkkeitä tai verenhiyytymiseen vaikuttavia lääkkeitä.
- jos verenpaineesi on kohonnut. Cyramza voi nostaa verenpainetta. Jos verenpaineesi on entuudestaan koholla, lääkäri varmistaa, että verenpaine saadaan hallintaan ennen Cyramza-hoidon aloittamista. Lääkäri seuraa verenpainettasi ja muuttaa verenpainelääkityksen annosta tarvittaessa Cyramza-hoidon aikana. Cyramza-hoito on ehkä keskeytettävä väliaikaisesti, kunnes kohonnut verenpaine saadaan lääkityksellä hallintaan, tai lopetettava pysyvästi, jos verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan.
- jos sinulle tehdään suunniteltu leikkaus, jos sinulle on tehty leikkaus äskettäin tai jos haava paranee huonosti leikkauksen jälkeen. Cyramza saattaa suurentaa haavojen paranemisongelmien riskiä. Cyramzan anto on lopetettava viimeistään 4 viikkoa ennen suunniteltua leikkausta. Lääkäri päättää, milloin hoito aloitetaan uudelleen. Jos sinulla on hoidon aikana huonosti paraneva haava, Cyramzan anto keskeytetään, kunnes haava on täysin parantunut.
- jos sinulla on vaikea maksan toimintahäiriö (kirroosi) ja siihen liittyviä oireita, kuten nesteen kertymistä vatsaonteloon. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, arvioidaanko hoidon mahdollisten hyötyjen olevan mahdollisia riskejä suuremmat.
- jos sinulla on vaikeita munuaisvaivoja. Cyramzan käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on rajallisesti tietoja.

Ota **heti** yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos jokin seuraavista koskee sinua (tai jos olet epävarma) **Cyramza-hoidon aikana tai milloin tahansa sen jälkeen:**

- **Valtimoveritulppa:** Cyramza voi aiheuttaa veritulppia valtimoissa. Valtimoveritulpilla voi olla vakavia seurauksia, kuten sydänkohtaus tai aivohalvaus. Sydänkohtauksen oireita voivat olla mm. rintakipu tai puristava tunne rinnassa. Aivohalvauksen oireita voivat olla mm. käsivarren, jalan ja kasvojen äkillinen tunnottomuus tai heikkous, sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet, äkillinen kävelyvaikeus tai tasapaino- tai koordinaatiohäiriö tai äkillinen huimaus. Cyramza-hoito lopetetaan pysyvästi, jos valtimoon kehittyä veritulppa.
- **Puhkeama mahan tai suolen seinämässä:** Cyramza saattaa suurentaa mahan tai suolen seinämän puhkeaman kehittymisen riskiä. Oireita ovat mm. vaikea vatsakipu, oksentelu, kuume tai vilunväristykset. Cyramza-hoito lopetetaan pysyvästi, jos mahan tai suolen seinämään muodostuu puhkeama.
- **Vaikea verenvuoto:** Cyramza saattaa suurentaa vaikean verenvuodon riskiä. Oireita voivat olla mm. voimakas väsymys, heikotus, huimaus tai ulosteen värimuutokset. Cyramza-hoito lopetetaan pysyvästi, jos sinulla esiintyy vaikeaa verenvuotoa.
- **Infuusioreaktio:** Infuusioreaktioita saattaa esiintyä hoidon aikana, sillä Cyramza annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon (ks. kohta 3). Lääkäri tai sairaanhoitaja valvoo haittavaikutusten ilmaantumisesta infuusion aikana. Oireita voivat olla mm. lihasjännityksen lisääntyminen, selkäkipu, rintakipu ja/tai rinnan kireys, vilunväristykset, kuumat aallot, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen ja käsien tai jalkaterien kihelmöinti tai

tunnottomuus. Vaikeissa tapauksissa oireita voivat olla mm. hengitysteiden supistumisesta johtuvat hengitysvaikeudet, sydämen sykkeen nopeutuminen ja pyöräytytys. Cyramza-hoito lopetetaan pysyvästi, jos sinulle kehittyy vaikea infuusioreaktio.

- **Poikkeavat ontelot tai käytävät elimistössä** (fistelit): Cyramza saattaa suurentaa sisäelinten ja ihon tai muiden kudosten välisten poikkeavien onteloiden tai käytävien riskiä. Cyramza-hoito lopetetaan pysyvästi, jos sinulle kehittyy fisteli.
- **Poikkeava virtsatesti** ('proteinuria'): Cyramza saattaa lisätä proteinurian, poikkeavan virtsan valkuaistason, kehittymisen tai pienenemisen riskiä. Cyramza-hoito saatetaan joutua keskeyttämään väliaikaisesti, kunnes virtsan valkuaistaso on laskenut ja aloitetaan sitten uudestaan pienemmällä annoksella. Hoito saatetaan joutua lopettamaan pysyvästi, jos virtsan valkuaistaso ei laske riittävästi.
- **Suutulehdus** ('stomatiitti'): Cyramza saattaa lisätä suutulehduksen kehittymisen riskiä kun sitä annetaan yhdessä kemoterapian kanssa. Oireita voivat olla polttava tunne suussa, haavaumat, rakkulat tai turvotus. Lääkäri saattaa määrätä hoitoa oireiden helpottamiseksi.
- **Kuume tai infektio**: Hoidon aikana sinulle saattaa nousta kuumetta 38 °C tai enemmän (koska valkosoluarvosi voivat olla normaalia pienemmät, mikä on hyvin yleistä). Oireita voivat olla hikoilu tai muut infektion merkit, kuten päänsärky, kipu raajoissa tai vähentynyt ruokahalu. Infektio (sepsis) saattaa olla vakava, jopa kuolemaan johtava.
- **lääkkäät potilaat ja keuhkosityöpä**: Lääkäri arvioi huolellisesti sinulle tarkoituksenmukaisen hoidon.

Lapset ja nuoret

Cyramzaa ei saa antaa alle 18-vuotiaille potilaille, sillä lääkkeen vaikutuksesta tässä ikäryhmässä ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Cyramza

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro asiasta lääkärille ennen hoidon aloittamista. Sinun on vältettävä raskaaksi tulemistä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen Cyramza-annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sinulle sopivimmasta ehkäisymenetelmästä.

Cyramza estää uusien verisuonten kehittymistä, joten se saattaa pienentää raskaaksi tulon tai raskauden jatkumisen todennäköisyyttä. Se voi myös vahingoittaa sikiötä. Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana. Jos tulet raskaaksi Cyramza-hoidon aikana, lääkäri keskustelee kanssasi siitä, onko hoidosta sinulle koitua hyöty suurempi kuin mahdolliset riskit sinulle tai sikiölle.

Ei tiedetä erittykö lääke rintamaitoon ja voiko se vaikuttaa imetettävään vauvaan. Siksi sinun ei tule imettää Cyramza-hoidon aikana, eikä vähintään 3 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei tiedetä, vaikuttaako Cyramza ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos sinulla on oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reaktiokykyyn, älä aja äläkä käytä koneita ennen kuin vaikutus on hävinnyt.

Cyramza sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää natriumkloridia.

Yksi 10 ml injektioipullo sisältää noin 17 mg natriumia (alle 1 mmol).

Yksi 50 ml injektiopullo sisältää noin 85 mg) natriumia (3,7 mmol). Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

3. Miten Cyramzaa annetaan

Syöpälääkkeen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.

Annostus ja antotiheys

Lääkäri tai sairaalan apteekkihenkilökunta laskee sairautesi hoitoon tarvittavan, oikean Cyramza-annoksen, joka riippuu painostasi.

Suosittelut Cyramza-annos mahasyövän ja pitkälle edenneen paksu- tai peräsuolen syövän hoitoon on 8 mg painokiloa kohti 2 viikon välein.

Suosittelut Cyramza-annos keuhkosityövän hoitoon on 10 mg painokiloa kohti 3 viikon välein.

Infuusioiden määrä riippuu hoitovasteestasi. Lääkäri keskusteleesi asiasta kanssasi.

Antoreitti ja antotapa

Cyramza on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti). Sairaalan apteekkihenkilökunta, sairaanhoitaja tai lääkäri laimentaa injektiopullon sisällön 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä ennen käyttöä. Lääke annetaan noin 60 minuuttia kestävässä infuusiona (tiputuksena) laskimoon.

Esilääkitys

Ennen Cyramzan antoa sinulle saatetaan antaa toista lääkettä, joka pienentää infuusioreaktion riskiä. Jos sinulle kehittyy infuusioreaktio Cyramza-hoidon aikana, saat esilääkitystä kaikkien tulevien infuusioiden yhteydessä.

Annoksen muuttaminen

Lääkäri tai sairaanhoitaja valvoo haittavaikutusten ilmaantumista jokaisen infuusion aikana.

Jos sinulle kehittyy infuusioreaktio hoidon aikana, kyseisen jäljellä olevan infuusion ja kaikkien tulevien infuusioiden kesto pidennetään.

Virtsan valkuaisaine- eli proteiinipitoisuus tutkitaan säännöllisesti hoidon aikana. Mitatusta proteiinipitoisuudesta riippuen Cyramza-hoito saatetaan keskeyttää väliaikaisesti. Kun virtsan proteiinipitoisuus on pienentynyt tietylle tasolle, hoito voidaan aloittaa uudestaan pienemmällä annoksella.

Cyramza-hoito keskeytetään väliaikaisesti jos:

- verensuonesi kohoaa, kunnes se saadaan hallintaan verensuonesäätelyllä
- sinulla on haavojen paranemishankaloita, kunnes haava on parantunut
- menet suunniteltuun leikkaukseen (neljä viikkoa ennen leikkausta).

Cyramza-hoito lopetetaan pysyvästi:

- jos sinulle kehittyy valtimoveritulppa
- jos mahalaukun tai suolen seinämään muodostuu puhkeama
- jos sinulla esiintyy vaikeaa verenvuotoa
- jos sinulle kehittyy vaikea infuusioreaktio
- jos verensuonesi kohoaa eikä sitä saada hallintaan verensuonesäätelyllä
- jos virtsasi proteiinipitoisuus on suurentunut tai jos sinulle kehittyy vaikea munuaistauti (nefroottinen oireyhtymä)
- jos sinulle kehittyy fisteleitä eli poikkeavia onteloita tai käytäviä sisäelinten, ihon tai muiden kudosten välille.

Cyramzan anto yhdessä paklitakselin tai dosetakselin kanssa

Myös paklitakseli ja dosetakseli annetaan noin 60 minuuttia kestäväenä tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Jos sinulle annetaan paklitakselia tai dosetakselia yhdessä Cyramzan kanssa samana päivänä, Cyramza annetaan ensin.

Tarvittava paklitakseliannos tai dosetakseliannos riippuu kehosi pinta-alasta. Lääkäri tai sairaalan apteekkihenkilökunta laskee kehosi pinta-alan mittaamalla pituutesi ja painosi ja määrittää sinulle oikean annoksen.

Suosittelut annokset ovat 80 mg paklitakselia kehon pinta-alan neliometriä (m²) kohti kerran viikossa 3 viikon ajan. Tämän jälkeen hoitoa ei anneta viikkoon.

Suosittelut annokset ovat 75 mg dosetakselia kehon pinta-alan neliometriä (m²) kohti 3 viikon välein. Jos olet Itä-Aasialaista alkuperää oleva potilas, saatat saada pienemmän dosetakselin aloitusannoksen 60 mg kehon pinta-alan neliometriä (m²) kohti 3 viikon välein.

Ennen paklitakseli- ja dosetakseli-infusioiden antoa verikokeilla varmistetaan, että verenkuvasi on riittävän hyvä ja että maksasi toimii hyvin.

Lisätietoa saa paklitakselin ja dosetakselin pakkausselosteista.

Cyramzan anto yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa

FOLFIRI-kemoterapia annetaan laskimoinfuusiona Cyramza-infusion päättymisen jälkeen. Lue muiden hoitosi osana olevien lääkkeiden pakkausselosteet varmistaaksesi, että lääkkeet sopivat sinulle. Jos olet epävarma, kysy lääkäriltäsi, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos sinulla on mikä tahansa syy, miksi et voi käyttää näitä lääkkeitä.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota **heti** yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, joita on havaittu Cyramza-hoidon aikana (ks. myös **Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Cyramzaa**):

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- **mahan tai suolen seinämän puhkeama:** reikä, joka kehittyy mahan tai suolen seinämään. Oireita ovat mm. vaikea vatsakipu, oksentelu, kuume tai vilunväristykset.
- **mahan tai suolen vaikea verenvuoto:** oireita voivat olla mm. voimakas väsymys, heikotus, huimaus tai ulosteen värimuutokset.
- **valtimoveritulppa:** valtimoveritulpat voivat aiheuttaa sydänkohtauksen tai aivohalvauksen. Sydänkohtauksen oireita voivat olla mm. rintakipu tai puristava tunne rinnassa. Aivohalvauksen oireita voivat olla mm. käsivarren, jalan ja kasvojen äkillinen tunnottomuus tai heikkous, sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet, äkillinen kävelyvaikeus tai tasapaino- tai koordinaatiohäiriö tai äkillinen huimaus.

Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- veren valkosoluarvojen pieneneminen (saattaa suurentaa infektioiden riskiä)
- väsymys tai heikotus
- nenäverenvuoto- ripuli
- suutulehdus
- vatsakipu
- verihiutalearvojen pieneneminen (veren hyytymiseen osallistuvia verisoluja)
- verenpaineen kohoaminen
- nesteiden kertymisestä johtuva käsien, jalkaterien ja jalkojen turvotus
- valkuaisvirtaus (poikkeava virtsakoetulos)- limakalvon tulehdus, kuten ruuansulatuskanavassa ja hengitysteissä

- kuume, johon liittyy matalat valkosoluarvot
- käsien ja/tai jalkojen punoitus, turvotus, tunnottomuus/kihelmöinti tai kipu ja/tai ihon kuoriutumisen (niin kutsuttu käsi-jalka-oireyhtymä)
- veren valkuaisaineen, albumiinin, pitoisuuden pieneneminen.

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- päänsärky
- veren kaliumpitoisuuden pieneneminen, joka voi aiheuttaa lihasheikkoutta, nykimistä tai sydämen rytmihäiriöitä
- veren natriumpitoisuuden pieneneminen, joka voi aiheuttaa väsymystä ja sekavuutta tai lihasten nykimistä
- ihottuma
- vakava tulehdus (verenmyrkytys)
- suolitukos. Oireita voivat olla mm. ummetus ja vatsakipu.

Cyramzaan on yhdistetty infuusioreaktioita.

Cyramza saattaa aiheuttaa muutoksia laboratoriotuloksissa. Edellä mainituista haittavaikutuksista tällaisia ovat veren valkosoluarvojen pieneneminen, verihiutalearvojen pieneneminen, veren albumiini-, kalium- tai natriumpitoisuuden pieneneminen ja valkuaisvirtsaus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cyramzan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Infuusioliuos ei saa jäätyä. Infuusioliuosta ei saa ravistaa. Liuosta ei saa antaa, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cyramza sisältää

- Vaikuttava aine on ramusirumabi. Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg ramusirumabia.
- Yksi 10 ml injektiopullo sisältää 100 mg ramusirumabia.
- Yksi 50 ml injektiopullo sisältää 500 mg ramusirumabia.
- Muut aineet ovat histidiini, histidiinimonohydrokloridi, natriumkloridi, glysiini (E640), polysorbaatti 80 (E433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”Cyramza sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkasta tai hiukan opalisoivaa, väritöntä tai hiukan kellertävää liuosta lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa.

Saatavilla olevat Cyramza-pakkauskoot:

- Yksi 10 ml injektiopullo
- Kaksi 10 ml injektiopulloa
- Yksi 50 ml injektiopullo

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Älä ravista injektiopulloa.

Valmista infuusioliuos aseptista tekniikkaa käyttäen, jotta valmistettu liuos pysyy steriilinä.

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Tarkasta injektiopullon sisältö hiukkasten ja värimuutosten varalta (infuusiokonsentraatin pitäisi olla kirkasta tai hiukan opalisoivaa, väritöntä tai hiukan kellertävää, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia) ennen laimentamista. Jos havaitset hiukkasia tai värimuutoksia, hävitä injektiopullo.

Laske infuusioliuoksen valmistamista varten tarvittava ramusirumabin annos ja määrä. Injektiopullo sisältää joko 100 mg tai 500 mg 10 mg/ml ramusirumabiliuosta. Laimennukseen saa käyttää vain 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä.

Jos käytössä on esitäytetty laskimoinfuusiopakkaus

Poista ramusirumabin lasketun määrän perusteella vastaava määrä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä esitäytetystä 250 ml laskimoinfuusiopakkauksesta. Siirrä laskettu määrä ramusirumabia aseptisesti laskimoinfuusiopakkaukseen. Pakkauksen sisältämän kokonaismäärän pitäisi olla lopuksi 250 ml. Kääntelee pakkausta varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ. Infuusioliuosta EI SAA RAVISTAA. Valmistetta EI SAA laimentaa muilla liuksilla eikä antaa samassa infuusiossa muiden elektrolyyttien tai lääkevalmisteiden kanssa.

Jos käytössä on tyhjä laskimoinfuusiopakkaus

Siirrä laskettu määrä ramusirumabia aseptisesti tyhjään laskimoinfuusiopakkaukseen. Lisää riittävä määrä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä pakkaukseen, jotta kokonaistilavuudeksi tulee 250 ml. Kääntelee pakkausta varovasti, jotta liuos sekoittuu riittävästi. Infuusioliuos EI SAA JÄÄTYÄ. Infuusioliuosta EI SAA RAVISTAA. Valmistetta EI SAA laimentaa muilla liuksilla eikä antaa samassa infuusiossa muiden elektrolyyttien tai lääkevalmisteiden kanssa.

Laimennuksen ja valmistuksen jälkeen, lääke tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, yleensä ei pidempään kuin 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen niiden antamista potilaalle. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia, infuusioliuos on hävitettävä.

Hävitä injektiopulloon käyttämättä jäänyt ramusirumabi, sillä valmiste ei sisällä antimikrobiaalisia säilöntäaineita.

Anna lääke infuusiopumpulla. Infuusio on annettava erillisen infuusioletkun kautta. Letkussa on oltava 0,22 mikronin proteiinisudatin, ja letku on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä infuusion lopussa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.