

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cyamza 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename koncentrato mililitre yra 10 mg ramucirumabo.

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg ramucirumabo.

Kiekviename 50 ml flakone yra 500 mg ramucirumabo.

Ramucirumabas yra žmogaus IgG1 monokloninis antikūnas, pagamintas pelių (NS0) ląstelėse, naudojant rekombinacinę DNR technologiją.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename 10 ml flakone yra maždaug 17 mg natrio ir 1 mg polisorbato 80.

Kiekviename 50 ml flakone yra maždaug 85 mg natrio ir 5 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, pH 6,0.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Skrandžio vėžys

Cyamza, vartojamas derinyje su paklitakseliu, skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas progresavęs (išplitęs) skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kai liga progresuoja po ankstesnės chemoterapijos platinos ir fluoropirimidino vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Monoterapija Cyamza skirta suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas išplitęs skrandžio vėžys arba gastroezofaginės jungties adenokarcinoma, kai liga progresuoja po ankstesnės chemoterapijos platinos ar fluoropirimidino vaistiniu preparatu, kuriems netinka gydymas derinyje su paklitakseliu (žr. 5.1 skyrių).

Gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys

Cyamza, vartojamas kartu su FOLFIRI (irinotekanu, folino rūgštimi ir 5-fluorouracilu), yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra diagnozuotas metastazavęs gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys (mGTV), kai liga progresuoja gydant arba po ankstesnio gydymo bevacizumabu, oksaliplatina ir fluoropirimidinu.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys

Cyamza kartu su erlotinibu skiriamas kaip pirmos eilės gydymas suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys su aktyvinančiosiomis epidermio

augimo faktoriaus receptoriaus (angl. *the epidermal growth factor receptor, EGFR*) mutacijomis (žr. 5.1 skyrių).

Cyramza, vartojamas kartu su docetakseliu, yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas lokaliai išplitęs arba metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, kai liga progresuoja po ankstesnės chemoterapijos, kurios pagrindą sudarė platinos preparatai.

Kepenų ląstelių karcinoma

Monoterapija Cyramza yra skirta gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota išplitusi arba neoperuotina kepenų ląstelių karcinoma, kai alfa fetoproteino (AFP) koncentracija serume yra 400 ng/ml ar didesnė ir pacientas anksčiau buvo gydytas sorafenibu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą ramucirumabu turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis onkologinių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Skrandžio vėžys ir gastroezofaginės jungties (GEJ) adenokarcinoma

Cyramza dozavimas, kai skiriamas gydymas derinyje su paklitakseliu

Rekomenduojama dozė yra 8 mg/kg ramucirumabo 1-ąją ir 15-ąją 28 dienų ciklo paromis prieš paklitakselio infuziją. Rekomenduojama paklitakselio dozė yra 80 mg/m², ją reikia suleisti per maždaug 60 minučių infuzijos būdu į veną 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją 28 dienų ciklo dienomis. Prieš kiekvieną paklitakselio infuziją pacientams reikia atlikti pilną kraujo ląstelių tyrimą ir biocheminį kraujo tyrimą kepenų funkcijai įvertinti. Kriterijai, kuriuos turi atitikti pacientas prieš kiekvieną paklitakselio infuziją, yra pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Kriterijai, kuriuos turi atitikti pacientas prieš kiekvieną paklitakselio infuziją

	Kriterijus
Neutrofilai	1-oji diena: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 8-oji ir 15-oji dienos: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombocitai	1-oji para: $\geq 100 \times 10^9/l$ 8-oji ir 15-oji dienos: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubinas	$\leq 1,5 \times$ viršutinė normos riba (VNR)
Aspartataminotransferazė (AST)/alaninaminotransferazė (ALT)	Nėra metastazių kepenyse: ALT / AST $\leq 3 \times$ VNR Metastazės kepenyse: ALT / AST $\leq 5 \times$ VNR

Cyramza dozavimas, kai skiriamas gydymas vienu vaistiniu preparatu

Rekomenduojama ramucirumabo dozė, skiriant gydymą vienu vaistiniu preparatu, yra 8 mg/kg kas 2 savaites.

Gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys

Rekomenduojama dozė yra 8 mg/kg ramucirumabo, suleidžiama kas 2 savaites infuzijos į veną būdu prieš vartojant FOLFIRI. Prieš chemoterapiją pacientams reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą. Kriterijai, kurie turi būti pasiekti prieš vartojant FOLFIRI, nurodyti 2 lentelėje.

2 lentelė. Kriterijai, kurie turi būti pasiekti prieš vartojant FOLFIRI

	Kriterijus
Neutrofilai	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocitai	$\geq 100 \times 10^9/l$
Su chemoterapija susijęs toksinis poveikis virškinimo traktui	$\leq$ 1-ojo sunkumo laipsnio (pagal JAV nacionalinio vėžio instituto pateiktą nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijus (angl. <i>The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE]</i>)

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV)

Cyramza vartojimas kartu su erlotinibu, gydant NSLPV su aktyvinančiosiomis EGFR mutacijomis
Vartojant kartu su erlotinibu, rekomenduojama ramucirumabo dozė yra 10 mg/kg kas dvi savaites.

Prieš pradedant gydymą ramucirumabu ir erlotinibu, patvirtintu tyrimo metodu turi būti nustatyta EGFR mutacijos būklė. Erlotinibo dozavimą ir vartojimo būdą žr. erlotinibo skyrimo informacijoje.

Cyramza vartojimas kartu su docetakseliu, gydant NSLPV po chemoterapijos, kurios pagrindas yra platinos vaistinis preparatas

Rekomenduojama dozė yra 10 mg/kg ramucirumabo pirmąją 21 paros trukmės ciklo dieną prieš docetakselio infuziją. Rekomenduojamą 75 mg/m² docetakselio dozę reikia suleisti infuzijos į veną būdu per maždaug 60 minučių pirmąją 21 paros trukmės ciklo dieną. Pacientams, kilusiems iš Rytų Azijos, apsvačius, reikia skirti mažesnę pradinę 60 mg/m² docetakselio dozę pirmąją 21 paros trukmės ciklo dieną. Specialias dozavimo rekomendacijas žr. docetakselio skyrimo informacijoje.

Kepenų ląstelių karcinoma (KLK)

Rekomenduojama dozė yra 8 mg/kg ramucirumabo (vartojamo kaip viena medžiaga) kas 2 savaites.

Alfa fetoproteino (AFP) tyrimas pacientams, sergantiems KLK

KLK sergantys pacientai, prieš skiriant gydymą ramucirumabu, turi būti atrinkti įteisintu AFP testu išmatavus 400 ng/ml ar didesnę AFP koncentraciją serume (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo trukmė

Gydymą rekomenduojama tęsti tol, kol pasireiškia ligos progresavimas arba nepriimtinas toksinis poveikis.

Premedikacija

Rekomenduojama premedikacija histamino H₁ receptorių blokatoriumi (pvz., difenhidraminu) prieš ramucirumabo infuziją. Jeigu pacientui pasireiškia 1-ojo ar 2-ojo sunkumo laipsnio su infuzija susijusi reakcija, būtina skirti premedikaciją prieš visas vėliau leidžiamas infuzijas. Jeigu pacientui antrą kartą pasireiškia 1-ojo ar 2-ojo laipsnio su infuzija susijusi reakcija (ISR), reikia skirti deksametazono (arba ekvivalentiško vaistinio preparato), tada prieš vėliau leidžiamas infuzijas reikia skirti premedikaciją toliau išvardytais arba ekvivalentiškais vaistiniais preparatais: į veną leidžiamu histamino H₁ receptorių blokatoriumi (pvz., difenhidramino hidrochloridu), paracetamoliu ir deksametazonu.

Kokios premedikacijos reikia ir papildomą informaciją žr. paklitakselio, FOLFIRI sudėtyje vartojamų vaistinių preparatų ir docetakselio skyrimo informacijoje (atitinkamu atveju).

Ramucirumabo dozavimo keitimas

Su infuzija susijusios reakcijos

Jeigu pacientui pasireiškia 1-ojo ar 2-ojo laipsnio ISR, ramucirumabo infuzijos greitį reikia sumažinti 50 % visam infuzijos laikotarpiui ir visų vėlesnių infuzijų metu. Jeigu pacientui pasireiškia 3-čiojo ar 4-ojo laipsnio ISR, ramucirumabo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti visam laikui (žr. 4.4 skyrių).

Hipertenzija

Pacientų kraujospūdį reikia išmatuoti prieš kiekvieną ramucirumabo vartojimą ir gydyti, atsižvelgiant į kliniškes indikacijas. Jeigu pasireiškia sunki hipertenzija, gydymą ramucirumabu reikia laikinai nutraukti, kol hipertenzija bus sureguliuota medicininėmis priemonėmis. Jeigu pasireiškia kliniškai reikšminga hipertenzija, kurios nepavyksta saugiai sureguliuoti antihipertenziniais vaistiniais preparatais, gydymas ramucirumabu turi būti nutrauktas visam laikui (žr. 4.4 skyrių).

Proteinurija

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia arba nesunkėja proteinurija gydymo ramucirumabu metu. Jeigu matuoklis rodo $\geq 2+$ baltymo šlapime, reikia surinkti šlapimą per 24 valandų laikotarpį. Jeigu baltymo koncentracija šlapime yra ≥ 2 g/24 val., gydymą ramucirumabu reikia laikinai nutraukti. Kai tik baltymo koncentracija šlapime vėl tampa < 2 g/24 val., gydymą galima atnaujinti, skiriant mažesnę vaistinio preparato dozę (žr. 3 lentelę). Antrą kartą dozę sumažinti (žr. 3 lentelę) rekomenduojama tuo atveju, jeigu baltymo koncentracija šlapime vėl padidėja ≥ 2 g/24 val.

Jeigu baltymo koncentracija šlapime yra > 3 g/24 val. arba pasireiškia nefrozinis sindromas, gydymas ramucirumabu turi būti nutrauktas visam laikui.

3 lentelė. Ramucirumabo dozės sumažinimas pasireiškus proteinurijai

Pradinė ramucirumabo dozė	Pirmasis dozės sumažinimas iki	Antrasis dozės sumažinimas iki
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Planinė chirurginė operacija arba sutrikęs žaizdos gijimas

Gydymą ramucirumabu reikia laikinai nutraukti prieš planinę operaciją, likus iki jos ne mažiau kaip 4 savaitėms. Jeigu atsiranda žaizdos gijimo komplikacijų, gydymą ramucirumabu reikia laikinai nutraukti iki tol, kol žaizda pilnai užgyja (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo nutraukimas visam laikui

Gydymą ramucirumabu reikia visam laikui nutraukti toliau išvardytais atvejais:

Sunkūs arterijų tromboembolijos reiškiniai (žr. 4.4 skyrių).

Virškinimo trakto perforacija (žr. 4.4 skyrių).

Sunkus kraujavimas: 3-iojo ar 4-ojo laipsnio pagal *NCI CTCAE* kraujavimas (žr. 4.4 skyrių).

Savaiminis fistulės susiformavimas (žr. 4.4 skyrių).

Hepatinė encefalopatija arba hepatorenalinis sindromas (žr. 4.4 skyrių).

Paklitakselio dozės keitimas

Paklitakselio dozę galima mažinti, atsižvelgiant į pacientui pasireiškusio toksinio poveikio laipsnį.

Pasireiškus 4-ojo laipsnio pagal *NCI CTCAE* hematologiniam toksiniam poveikiui arba 3-iojo laipsnio su paklitakseliu susijusiam ne hematologiniam toksiniam poveikiui, paklitakselio dozę visų vėlesnių ciklų metu rekomenduojama sumažinti 10 mg/m². Antrą kartą dozę sumažinti 10 mg/m² rekomenduojama, jeigu toksinis poveikis išsilaiko arba pasireiškia pakartotinai.

FOLFIRI dozės keitimas

Atskirų FOLFIRI sudėtyje vartojamų vaistinių preparatų dozes galima mažinti, atsižvelgiant į pacientui pasireiškusį specifinį toksinį poveikį. Kiekvieno FOLFIRI sudėtyje vartojamo vaistinio preparato dozes reikia keisti atskirai, laikantis 4 lentelėje pateiktų nurodymų. 5 lentelėje yra pateikta išsami informacija apie FOLFIRI sudėtyje vartojamų vaistinių preparatų dozės vartojimo atidėjimą arba sumažinimą kito ciklo metu, atsižvelgiant į specifinio nepageidaujamų reakcijų didžiausią sunkumo laipsnį.

4 lentelė. FOLFIRI dozės sumažinimas

FOLFIRI sudėtyje vartojamas vaistinis preparatas ^a	Dozavimo lygis			
	Pradinė dozė	-1	-2	-3
Irinotekanas	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU suleidimas švirkštine pompa	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU suleidimas infuzijos būdu	2 400 mg/m ² per 46-48 valandas	2 000 mg/m ² per 46-48 valandas	1 600 mg/m ² per 46-48 valandas	1 200 mg/m ² per 46-48 valandas

^a 5-FU = 5-fluorouracilas.

5 lentelė. FOLFIRI sudėtyje vartojamų vaistinių preparatų dozių keitimas dėl specifinių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą (NRV) pasireiškimo

Nepageidaujamos reakcijos	Sunkumo laipsnis pagal <i>NCI</i> <i>CTCAE</i>	Dozės keitimas pirmąją kito ciklo dieną po pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos	
Viduriavimas	2	Viduriavimui palengvėjus iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, 1 dozavimo lygiu sumažinti 5-FU dozę. Atsinaujinus 2-ojo sunkumo laipsnio viduriavimui, 1 dozavimo lygiu sumažinti 5-FU ir irinotekano dozes.	
	3	Viduriavimui palengvėjus iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, 1 dozavimo lygiu sumažinti 5-FU ir irinotekano dozes.	
	4	Viduriavimui palengvėjus iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, 2 dozavimo lygiais sumažinti 5-FU ir irinotekano dozes. Jeigu 4-ojo sunkumo laipsnio viduriavimas nepalengvėja iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, susilaikyti nuo 5-FU ir irinotekano vartojimo ne ilgiau kaip 28* paras tol, kol sumažės iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio.	
Neutropenija ar trombocitopenija		Pasiekti 2 lentelėje nurodyti kraujo rodmenų kriterijai	2 lentelėje nurodyti kraujo rodmenų kriterijai nepasiekti
	2	Dozės keisti nereikia.	1 dozavimo lygiu sumažinti 5-FU ir irinotekano dozes.
	3	1 dozavimo lygiu sumažinti 5-FU ir irinotekano dozes.	Susilaikyti nuo 5-FU ir irinotekano vartojimo ne ilgiau kaip 28* paras tol, kol sumažės iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, tada 1 dozavimo lygiu sumažinti 5-FU ir irinotekano dozes.

Nepageidaujamos reakcijos	Sunkumo laipsnis pagal NCI CTCAE	Dozės keitimas pirmąją kito ciklo dieną po pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos	
	4	2 dozavimo lygiais sumažinti 5-FU ir irinotekano dozes.	Susilaikyti nuo 5-FU ir irinotekano vartojimo ne ilgiau kaip 28 [*] paras tol, kol sumažės iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, tada 2 dozavimo lygiais sumažinti 5-FU ir irinotekano dozes.
Stomatitas ar mukozitas	2	Stomatitui ar mukozitui palengvėjus iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, 1 dozavimo lygiu sumažinti 5-FU dozę. Atsinaujinus 2-ojo sunkumo laipsnio stomatitui, 2 dozavimo lygiais sumažinti 5-FU dožę.	
	3	Stomatitui ar mukozitui palengvėjus iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, 1 dozavimo lygiu sumažinti 5-FU dožę. Jeigu stomatitas ar mukozitas nepalengvėja iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, susilaikyti nuo 5-FU vartojimo ne ilgiau kaip 28 [*] paras tol, kol sumažės iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, tada 2 dozavimo lygiais sumažinti 5-FU dožę.	
	4	Susilaikyti nuo 5-FU vartojimo ne ilgiau kaip 28 [*] paras tol, kol sumažės iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, tada 2 dozavimo lygiais sumažinti 5-FU dožę.	
Febrilioji neutropenija		<u>Pasiekti 2 lentelėje nurodyti kraujo rodmenų kriterijai ir pacientas nebekarščiuoja</u>	<u>2 lentelėje nurodyti kraujo rodmenų kriterijai nepasiekti ir pacientas nebekarščiuoja</u>
		2 dozavimo lygiais sumažinti 5-FU ir irinotekano dozes.	Susilaikyti nuo 5-FU ir irinotekano vartojimo ne ilgiau kaip 28 paras tol, kol sumažės iki ≤ 1-ojo sunkumo laipsnio, tada 2 dozavimo lygiais sumažinti 5-FU ir irinotekano dozes. Apsvarsčius, prieš kitą ciklą vartoti kolonijų stimuliavimo faktorių.

* 28 dienų laikotarpis prasideda pirmąją po nepageidaujamos reakcijos atsiradimo prasidedančio ciklo parą.

Docetakselio dozės keitimas

Docetakselio dozę galima mažinti, atsižvelgiant į pacientui pasireiškusio toksinio poveikio sunkumo laipsnį. Pacientams, kuriems gydymo docetakseliu metu pasireiškia arba febrilinė neutropenija, arba neutrofilų skaičius yra < 500 ląstelių/mm³ ilgiau kaip 1 savaitę, arba pasireiškia sunkios ar kumuliacinės odos reakcijos, arba pasireiškia 3-čiojo ar 4-ojo laipsnio nehematologinis toksinis poveikis, gydymą docetakseliu reikia atidėti iki tol, kol toksinis poveikis išnyksta. Kitų ciklų metu docetakselio dožę rekomenduojama sumažinti 10 mg/m². Rekomenduojama antrą kartą sumažinti dožę 15 mg/m², jeigu toksinis poveikis išlieka arba pasireiškia pakartotinai. Tokiu atveju iš Rytų Azijos kilusiems pacientams, kurių pradinė docetakselio dozė yra 60 mg/m², gydymą docetakseliu reikia nutraukti (žr. dozavimą).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Remiantis ribotais pagrindžiamųjų tyrimų metu gautais įrodymais, 65 metų ar vyresniems pacientams nepageidaujamų reiškinių rizika yra didesnė, palyginti su jaunesniais kaip 65 metų pacientais. Dozės rekomenduojama nemažinti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Oficialių Cyramza tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, neatlikta. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dozės rekomenduojama nemažinti.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Oficialių Cyramza tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, neatlikta. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Duomenų apie ramucirumabo vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dozės rekomenduojama nemažinti.

Vaikų populiacija

Cyramza saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų) neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose. Duomenys yra riboti, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima..

Ramucirumabas nėra skirtas vartoti vaikų populiacijos pacientams, gydomiems pagal išplitusio skrandžio vėžio ar gastroezofaginės adenokarcinomos, gaubtinės ir tiesiosios žarnų adenokarcinomos, plaučių vėžio ir kepenų ląstelių karcinomos indikacijas.

Vartojimo metodas

Cyramza skirtas naudoti į veną. Praskiesta Cyramza per maždaug 60 minučių suleidžiama infuzijos būdu į veną. Vaistinio preparato negalima suleisti į veną iš karto švirkštine pompa ar stūmokliniu švirkštu. Norint užtikrinti reikiamą infuzijos trukmę (maždaug 60 minučių), infuzijos negalima leisti greičiau kaip po 25 mg per minutę (didžiausias greitis), bet galima ilginti infuzijos trukmę. Pacientą reikia stebėti infuzijos metu, ar jam neatsiranda su infuzija susijusių reakcijų požymių (žr. 4.4 skyrių), ir turi būti užtikrintas tinkamos gaivinimo įrangos prieinamumas.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančius pacientus, ramucirumabo negalima vartoti, jeigu navikas turi ertmę arba yra apėmęs didžiąsias kraujagysles (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Arterijų tromboembolijos reiškiniai

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie sunkios, kartais mirtinos arterijų tromboembolijos reiškinius (ATR), įskaitant miokardo infarktą, širdies sustojimą, cerebrovaskulinį priepuolį ir galvos

smegenų išemiją. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkus ATR, ramucirumabo vartojimą reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto perforacija

Gydymas ramucirumabu yra antiangiogeninė terapija ir gali didinti virškinimo trakto perforacijos riziką. Buvo pranešta apie ramucirumabu gydytų pacientų virškinimo trakto prakiurimo atvejus. Pacientams, kuriems pasireiškia virškinimo trakto perforacija, ramucirumabo vartojimą reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Sunkus kraujavimas

Gydymas ramucirumabu yra antiangiogeninė terapija ir gali didinti sunkaus kraujavimo riziką. Pacientams, kuriems pasireiškia 3-iojo ar 4-ojo laipsnio kraujavimas, ramucirumabo vartojimą reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių). Reikia stebėti pacientų, kurie turi polinkį kraujuoti, ir tų, kurie kartu vartoja antikoagulantų ar kitokių vaistinių preparatų, kurie didina kraujavimo riziką, kraujų ląstelių skaičių ir krešėjimo rodmenis. Prieš pradedant gydyti ramucirumabu pacientus, kuriems diagnozuota KKK ir pasireiškia kepenų vartų sistemos hipertenzija ar pirmiau buvo pasireiškęs kraujavimas iš stemplės veninių mazgų (varikozinis kraujavimas), reikia ištirti ir gydyti dėl stemplės veninių mazgų (venų varikozės).

Buvo pranešta, kad skrandžio vėžiu sergantiems pacientams, gydytiems ramucirumabu derinyje su paklitakseliu, ir mGTV sergantiems pacientams, gydytiems ramucirumabu kartu su FOLFIRI, pasireiškė sunkus kraujavimas iš virškinimo trakto, įskaitant mirtinus atvejus.

Kraujavimas iš plaučių sergant NSLPV

Pacientams, kurių vėžys turi plokščiųjų ląstelių histologiją, yra didesnė rizika, kad prasidės sunkus kraujavimas iš plaučių, vis dėlto dažnesnio 5-ojo sunkumo laipsnio kraujavimo iš plaučių ramucirumabu gydytiems pacientams, kurių vėžys turėjo plokščiųjų ląstelių histologiją, *REVEL* tyrimo metu nepastebėta. NSLPV sergantys pacientai, kurie neseniai patyrė kraujavimą iš plaučių (> 2,5 ml tūrio arba ryškiai raudonu krauju), o taip pat pacientai, kuriems prieš pradedant gydymą, buvo aptikta ertmė navike, nežiūrint to, kokia buvo vėžio histologija, arba tie, kuriems buvo diagnozuota naviko invazija arba didžiasis kraujagyslių apėmęs navikas, nebuvo įtraukiami į klinikinius tyrimus (žr. 4.3 skyrių). Pacientai, gydomi terapinėmis bet kokių antikoagulantų dozėmis, buvo pašalinti iš *REVEL* NSLPV klinikinio tyrimo, o ilgą laiką nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo ar trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų vartojantys pacientai buvo pašalinti iš *REVEL* ir *RELAY* NSLPV klinikinių tyrimų. Buvo leidžiama vartoti iki 325 mg per parą aspirino dozės (žr. 5.1 skyrių).

Su infuzija susijusios reakcijos

Klinikinių ramucirumabo tyrimų metu buvo pranešta apie su infuzija susijusias reakcijas. Dauguma atvejų pasireiškė pirmosios ar antrosios ramucirumabo infuzijos metu arba po pirmosios ar antrosios ramucirumabo infuzijos. Infuzijos metu reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda padidėjusio jautrumo požymių. Simptomai yra sustingimas / drebulys, nugaros skausmas / spazmai, krūtinės skausmas ir (arba) veržimas, šaltkrėtis, staigus veido ir kaklo paraudimas, dusulys, gargimas, hipoksija ir parestezija. Sunkiais atvejais gali pasireikšti tokie simptomai: bronchų spazmas, supraventrikulinė tachikardija ir hipotenzija. Reikia nedelsiant nutraukti ramucirumabo vartojimą ir vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jeigu pasireiškia 3-iojo ar 4-ojo laipsnio ISR (žr. 4.2 skyrių).

Hipertenzija

Buvo pranešta, kad sunki hipertenzija dažniau pasireiškė pacientams, vartojantiems ramucirumabą, palyginti su placebo vartojimu. Dauguma atvejų hipertenzija buvo gydyta, skiriant įprastinį antihipertenzinį gydymą. Pacientai, kuriems pasireiškė nekontroliuojama hipertenzija, iš tyrimų buvo pašalinti: tokių pacientų negalima pradėti gydyti ramucirumabu tol, kol buvusi hipertenzija

nesureguliuojama, ir jeigu nesureguliuojama. Reikia matuoti pacientų, gydomų ramucirumabu, kraujospūdį. Jeigu pasireiškia sunki hipertenzija, ramucirumabo vartojimą reikia laikinai nutraukti iki tol, kol ji bus sureguliuota medicininėmis priemonėmis. Jeigu pasireiškia kliniškai reikšminga hipertenzija, kurios nepavyksta sureguliuoti antihipertenziniais vaistiniaisiais preparatais, gydymas ramucirumabu turi būti nutrauktas visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas

Retais atvejais buvo pranešta apie ramucirumabą vartojantiems pacientams pasireiškusį užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromą (UGES), įskaitant mirtinus atvejus. UGES gali pasireikšti tokiais simptomais: priepuoliai, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, aklumas ar sąmonės sutrikimas, susiję arba nesusiję su hipertenzija. UGES diagnozę galima patvirtinti galvos smegenų vaizdinimo tyrimais (pvz., atliekant magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą). Pacientams, kuriems pasireiškia UGES, ramucirumabo vartojimą reikia nutraukti. Ar saugu atnaujinti ramucirumabo vartojimą po UGES pasireiškimo pasveikusiems pacientams, nežinoma.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradėdant gydyti Cyramza, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

Sutrikęs žaizdos gijimas

Ramucirumabo įtaka pacientams, turintiems sunkių negyjančių žaizdų, neįvertinta. Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, ramucirumabas nesutrikdo žaizdos gijimo. Vis dėlto gydymas ramucirumabu yra antiangiogeninė terapija ir gali nepalankiai veikti žaizdų gijimą, todėl reikia susilaikyti nuo gydymo ramucirumabu ne trumpiau kaip 4 savaites prieš planuojamą chirurginę operaciją. Sprendimas atnaujinti ramucirumabo vartojimą po chirurginės intervencijos turi būti priimtas, atsižvelgiant į klinikines tinkamo žaizdos gijimo aplinkybes.

Jeigu pacientui atsiranda žaizdos gijimo komplikacijų gydymo metu, ramucirumabo vartojimą reikia nutraukti iki tol, kol žaizda pilnai užgyja (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Ramucirumabą reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra sunki kepenų cirozė (B arba C klasės pagal Child-Pugh), cirozė, pasireiškianti kartu su hepatine encefalopatija, kliniškai reikšmingas ascitas dėl cirozės arba hepatorenalinis sindromas. Yra labai mažai veiksmingumo ir saugumo tokiems pacientams duomenų. Ramucirumabą vartoti tokiems pacientams galima tik pripažinus, kad gydymo nauda persveria galimą progresuojančio kepenų nepakankamumo riziką.

Gydant pacientus, kuriems diagnozuota KLK, apie hepatinę encefalopatiją buvo dažniau pranešta ramucirumabu gydytų pacientų grupėje, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda hepatinės encefalopatijos požymių ir simptomų. Tuo atveju, jeigu pasireiškia hepatinė encefalopatija arba hepatorenalinis sindromas, ramucirumabo vartojimas turi būti nutrauktas visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Remiantis apibendrintais ramucirumabo klinikinių tyrimų duomenimis, širdies nepakankamumo dažnis pacientams, vartojantiems ramucirumabą kartu su įvairiomis chemoterapijos schemomis arba su erlotinibu, buvo didesnis, palyginti su viena chemoterapija arba vieno erlotinibo vartojimu. Klinikiniuose tyrimuose tokio padidėjusio dažnumo nepastebėta vieną ramucirumabą vartojantiems pacientams, palyginti su placebo. Vaistinių preparatų pateikus į rinką, dažniausiai širdies nepakankamumas buvo pastebėtas vartojant ramucirumabą kartu su paklitakseliu. Reikia stebėti, ar gydymo metu pacientams neatsiranda širdies nepakankamumo klinikinių požymių ir simptomų, o

pasireiškus klinikiniais širdies nepakankamumo požymiams ir simptomams, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą (žr. 4.8 skyrių).

Fistulė

Cyramza gydomiems pacientams gali padidėti fistulės susiformavimo rizika. Pacientams, kuriems susiformuoja fistulė, gydymą ramucirumabu reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Proteinurija

Buvo pranešta apie dažnesnę proteinuriją ramucirumabu gydytiems pacientams, palyginti su vartojančiais placebo. Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda arba nesunkėja proteinurija gydymo ramucirumabu metu. Jeigu matuoklis rodo $\geq 2+$ baltymo šlapime, reikia surinkti šlapimą per 24 valandų laikotarpį. Jeigu baltymo koncentracija šlapime yra ≥ 2 g/24 val., gydymą ramucirumabu reikia laikinai nutraukti. Kai tik baltymo koncentracija šlapime vėl tampa < 2 g/24 val., gydymą galima atnaujinti, skiriant mažesnę vaistinio preparato dozę. Antrą kartą dozę sumažinti rekomenduojama tuo atveju, jeigu baltymo koncentracija šlapime vėl padidėja ≥ 2 g/24 val. Jeigu baltymo koncentracija šlapime yra > 3 g/24 val. arba pasireiškia nefrozinis sindromas, gydymas ramucirumabu turi būti nutrauktas visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Stomatitas

Buvo pranešta, kad ramucirumabu kartu su chemoterapija gydytiems pacientams, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebo kartu su chemoterapija, buvo dažnesnių stomatito atvejų. Jeigu pasireiškia stomatitas, reikia nedelsiant pradėti simptominių gydymą.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15-29 ml/min.), gydomiems ramucirumabu, saugumo duomenys yra riboti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

NSLPV sergantys senyvi pacientai

Buvo pastebėta veiksmingumo sumažėjimo didėjant amžiui tendencija pacientų, vartojančių ramucirumabą kartu su docetakseliu, gydant išplitusį NSLPV, kai liga progresavo po chemoterapijos, kurios pagrindą sudarė platinos vaistiniai preparatai, grupėse (žr. 5.1 skyrių). Todėl prieš pradėdant senyvų pacientų gydymą, reikia atidžiai įvertinti su vyresniu amžiumi susijusias gretutines ligas, veiklumo būklę ir galimą chemoterapijos toleravimą (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Ramucirumabą vartojant kartu su erlotinibu, skiriant kaip pirmos eilės gydymą NSLPV sergantiems pacientams, 70 metų ir vyresniems pacientams, palyginti su jaunesniais kaip 70 metų pacientais, dažniau pasireiškė 3 ar didesnio laipsnio nepageidaujami reiškiniai ir visų laipsnių sunkūs nepageidaujami reiškiniai.

Natris

Kiekviename šio vaistinio preparato 10 ml flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato 50 ml flakone yra maždaug 85 mg natrio. Tai atitinka maždaug 4 % PSO rekomenduojamos didžiausios 2 g natrio paros dozės suaugusiam žmogui.

Polisorbatas

Šio vaistinio preparato 10 ml flakone yra maždaug 1 mg polisorbato 80, o 50 ml flakone – 5 mg polisorbato 80.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ramucirumabo ir paklitakselio vaistinių preparatų sąveikos nepastebėta. Vartojant kartu ramucirumabą, paklitakselio farmakokinetinės savybės nepakito, o vartojant kartu paklitakselį, ramucirumabo farmakokinetinės savybės nepakito. Vartojant kartu su ramucirumabu, irinotekano ir jo veikliojo metabolito (SN-38) farmakokinetinės savybės nepakito. Kartu su ramucirumabu vartojamų docetakselio ar erlotinibo farmakokinetinės savybės nepakito.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti, kad vengtų pastojimo, vartodamos Cyramza, ir joms reikia paaiškinti apie galimą pavojų nėštumui ir vaisiui. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 3 mėnesius po paskutiniosios ramucirumabo dozės pavartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie ramucirumabo vartojimą moterims nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Kadangi angiogenezė yra labai svarbi nėštumo palaikymui ir vaisiaus vystymuisi, angiogenezės slopinimas pavartojus ramucirumabo gali nepalankiai veikti nėštumą, įskaitant vaisių. Cyramza reikia vartoti tik tada, kai laukiama nauda motinai pateisina galimą riziką nėštumo metu. Jeigu pacientė pastoja gydymo ramucirumabu metu, jai reikia išaiškinti galimą riziką nėštumo palaikymui ir riziką vaisiui. Cyramza nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos.

Žindymas

Nežinoma, ar ramucirumabas išsiskiria į motinos pieną. Numatoma, kad ekskrecija su pienu ir absorbcija pavartojus per burną bus maža. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams atmesti negalima, todėl gydymo Cyramza metu žindymą reikia nutraukti ir negalima žindyti bent 3 mėnesius po paskutiniosios ramucirumabo dozės pavartojimo.

Vaisingumas

Duomenų apie ramucirumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, numatoma, kad moters vaisingumas gydymo ramucirumabu metu sutrinka (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Cyramza gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jeigu pacientams pasireiškia simptomai, kurie sutrikdo jų gebėjimą susikaupti ir reaguoti, jiems rekomenduojama nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų tol, kol toks poveikis neišnyksta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su gydymu ramucirumabu (vartojant vieną vaistinį preparatą arba vartojant kartu su citotoksine chemoterapija), buvo:

- virškinimo trakto perforacija (žr. 4.4 skyrių);
- sunkus kraujavimas iš virškinimo trakto (žr. 4.4 skyrių);
- arterijų tromboembolijos reiškiniai (žr. 4.4 skyrių);
- užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebėtos pacientams monoterapijos ramucirumabu metu, yra periferinė edema, hipertenzija, viduriavimas, pilvo skausmas, galvos skausmas, proteinurija ir trombocitopenija.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebėtos pacientams, gydomiems ramucirumabu kartu taikant chemoterapiją, yra nuovargis ir (arba) astenija, neutropenija, viduriavimas, kraujavimas iš nosies ir stomatitas.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebėtos pacientams, gydomiems ramucirumabu derinyje su erlotinibu, yra infekcinės ligos, viduriavimas, hipertenzija, stomatitas, proteinurija, alopecija ir kraujavimas iš nosies.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Toliau pateiktose 6 ir 7 lentelėse yra išvardytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV), kurios buvo susijusios su ramucirumabo vartojimu placebo kontroliuojamųjų III fazės klinikinių tyrimų metu skiriant arba monoterapiją skrandžio vėžiu ar KKK sergantiems pacientams, arba gydant skrandžio vėžį, mGTV ar NSLPV kartu su skirtingais chemoterapijos planais ar erlotinibu. NRV išvardytos toliau pagal *MedDRA* organų sistemų klases.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje NRV pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė. NRV, kurios pasireiškė ramucirumabu gydytiems pacientams skiriant monoterapiją III fazės klinikinių tyrimų metu (REGARD, REACH-2 ir REACH tyrimuose dalyvavusiems pacientams, kurių alfa fetoproteino koncentracija buvo 400 ng/ml ar didesnė)

Organų sistemų klasė (<i>MedDRA</i>)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija ^a	Neutropenija ^a	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipokalemija ^{a,b} Hiponatremija ^a Hipoalbuminemija ^a	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Hepatinė encefalopatija ^c	
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^{a,d}	Arterijų tromboembolijos reiškiniai ^a	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kraujavimas iš nosies	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas ^{a,e} Viduriavimas	Žarnų obstrukcija ^a	Virškinimo trakto perforacija ^a
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas ^a	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija ^{a,f}		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos sutrikimai	Periferinė edema	Su infuzija susijusios reakcijos ^a	

^a Sąvoka apima grupę reiškinių, labiau apibrėžiančių medicininę koncepciją, o ne atskirą reiškinį ar pageidautiną sąvoką.

^b Įskaitant hipokalemiją ir kalio koncentracijos kraujyje sumažėjimą.

- ^c Remiantis *REACH-2* ir *REACH* tyrimų (KLK gydymo vienu ramucirumabo vaistiniu preparatu) duomenimis. Įskaitant hepatinę encefalopatiją ir hepatinę komą.
- ^d Įskaitant kraujospūdžio padidėjimą ir hipertenziją.
- ^e Įskaitant pilvo skausmą, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą ir skausmą kepenų plote.
- ^f Įskaitant vieną nefrozinio sindromo atvejį.

7 lentelė. NRV, kurios pasireiškė ramucirumabu gydytiems pacientams, skiriant kartu su chemoterapija arba erlotinibu III fazės klinikinių tyrimų (*RAINBOW*, *REVEL*, *RAISE* ir *RELAY*) metu

Organų sistemų klasė (<i>MedDRA</i>)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Infekcijos ir infestacijos	Infekcinės ligos ^{j,k}	Sepsis ^{a,b}	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija ^a Leukopenija ^{a,c} Trombocitopenija ^a Anemija ^j	Febrilinė neutropenija ^d	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipoalbuminemija ^a Hiponatremija ^a	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas ^j		
Širdies sutrikimai			Širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^{a,e}	Arterijų tromboembolijos reiškiniai ^a	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies	Kraujavimas iš plaučių ^{j,l}	
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas Viduriavimas	Kraujavimo iš virškinimo trakto reiškiniai ^{a,f} Virškinimo trakto perforacija ^a Kraujavimas iš dantenų ^j	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija ^j	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas ^g	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija ^{a,h}		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos sutrikimai	Nuovargis ^{a,i} Gleivinės uždegimas ^d Periferinė edema		

^a Sąvoka apima grupę reiškinių, labiau apibrėžiančių medicininę koncepciją, o ne atskirą reiškinį ar pageidautiną sąvoką.

^b Remiantis *RAINBOW* tyrimo (ramucirumabo vartojimas kartu su paklitakseliu) duomenimis.

^c Remiantis *RAINBOW* tyrimo (ramucirumabo vartojimas kartu su paklitakseliu) duomenimis. Įskaitant leukopeniją ir baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimą.

^d Remiantis *REVEL* tyrimo (ramucirumabo vartojimas kartu su docetakseliu) duomenimis.

^e Įskaitant kraujospūdžio padidėjimą, hipertenziją ir hipertenzinę kardiomiopatiją.

^f Remiantis *RAINBOW* tyrimo (ramucirumabo vartojimas kartu su paklitakseliu), *RAVEL* tyrimo (ramucirumabo vartojimas kartu su docetakseliu) ir *RAISE* tyrimo (ramucirumabo vartojimas kartu su FOLFIRI) duomenimis. Įskaitant kraujavimą iš išangės, viduriavimą krauju, kraujavimą iš skrandžio, kraujavimą iš skrandžio ir žarnų, vėmimą krauju, šviežią kraują išmatose, kraujavimą iš hemorojaus mazgų, Mallory-Weiss sindromą, mėleną, kraujavimą iš stemplės, kraujavimą iš tiesiosios žarnos ir kraujavimą iš viršutinės virškinimo trakto dalies.

^g Remiantis *RAISE* tyrimo (ramucirumabo vartojimas kartu su FOLFIRI) duomenimis.

^h Įskaitant nefrozinio sindromo atvejus.

- ⁱ Remiantis *RAINBOW* tyrimo (ramucirumabo vartojimas kartu su paklitakseliu) ir *REVEL* tyrimo (ramucirumabo vartojimas kartu su docetakseliu) duomenimis. Apima nuovargį ir asteniją.
- ^j Remiantis *RELAY* tyrimo (ramucirumabo vartojimo kartu su erlotinibu) duomenimis.
- ^k Infekcinės ligos apima visas tinkamiausias sąvokas, kurios atitinka organų sistemų klasę „Infekcijos ir infestacijos“. Dažniausios ($\geq 1\%$) 3 ar didesnio laipsnio infekcinės ligos buvo pneumonija, minkštųjų audinių uždegimas, pūlingas nago krantelių uždegimas, odos infekcinė liga ir šlapimo takų infekcinė liga.
- ^l Apima atsikosėjimą krauju, kraujavimą iš gerklų, kraują pleuros ertmėje (buvo mirtinų atvejų) ir kraujavimą iš plaučių.

Kliniškai reikšmingos reakcijos (įskaitant ≥ 3 sunkumo laipsnio), susijusios su antiangiogenine terapija, kurios buvo stebėtos ramucirumabu gydytiems pacientams klinikinių tyrimų metu, buvo: virškinimo trakto perforacija, su infuzija susijusios reakcijos ir proteinurija (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys

Ramucirumabo vartojimas kartu su FOLFIRI

Remiantis *RAISE* tyrimo duomenimis, mGTV sergantiems pacientams, gydytiems ramucirumabu kartu su FOLFIRI, dažniausiai pasireiškusi ($\geq 1\%$) NRV, dėl kurios buvo nutrauktas ramucirumabo vartojimas, buvo proteinurija (1,5 %). Dažniausiai pasireiškusios ($\geq 1\%$) NRV, dėl kurių buvo nutrauktas vieno ar daugiau FOLFIRI sudėtyje vartojamų vaistinių preparatų vartojimas, buvo: neutropenija (12,5 %), trombocitopenija (4,2 %), viduriavimas (2,3 %) ir stomatitas (2,3 %). FOLFIRI sudėtyje vartojamas vaistinis preparatas, kurio vartojimas buvo nutrauktas dažniausiai, buvo 5-FU, suleidžiamas švirkštine pompa.

Nepageidaujamos reakcijos iš kitų šaltinių

8 lentelė. Su ramucirumabo vartojimu susijusios NRV, apie kurias buvo pranešta atliekant klinikinius tyrimus ir gavus pranešimus gydant rinkoje esančiu ramucirumabu

Organų sistemų klasė (<i>MedDRA</i>)	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Hemangioma			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombinė mikroangiopatija	
Endokrininiai sutrikimai	Hipotirozė			
Nervų sistemos sutrikimai			Užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas	
Širdies sutrikimai				Širdies nepakankamumas ^a
Kraujagyslių sutrikimai				Aneurizma ir arterijos sienelės atsisluoksniavimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Disfonija			

^a Vaistinių preparatų pateikus į rinką, dažniausiai širdies nepakankamumas buvo pastebėtas ramucirumabą vartojant kartu su paklitakseliu (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

Vaikų populiacija

Remiantis riboto skaičiaus vaikų populiacijos pacientų, kuriems I4T-MC-JVDA tyrimo metu buvo skirta monoterapija ramucirumabu, duomenimis, naujų saugumo problemų nenustatyta (žr. 5.1 skyrių). Vienam šiame tyrime dalyvavusiam pacientui laipsniškai didėjo distalinė šlaunikaulio augimo plokštelė. Šio pastebėjimo įtaka augimui nežinoma. Nebuvo pranešta apie jokiais naujas saugumo problemas, kilusias nedideliame skaičiui vaikų populiacijos pacientų, kurie buvo gydyti ramucirumabu skiriant kartu su kitais vaistiniais preparatais J1S-MC-JV02 tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie perdozavimą žmogui nėra. I fazės tyrime buvo vartotos iki 10 mg/kg Cyramza dozės kas dvi savaites ir didžiausia toleruojama dozė nebuvo pasiekta. Perdozavimo atveju reikia skirti palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (*VEGF/VEGFR*) inhibitoriai, ATC kodas: L01FG02.

Veikimo mechanizmas

Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (angl. *the Vascular Endothelial Growth Factor [VEGF]*) 2 tipo receptorių yra pagrindinis *VEGF* sukeltos angiogenezės mediatorius. Ramucirumabas yra prieš žmogaus receptorių prisijungiantis antikūnas, specifiskai prisijungiantis prie *VEGF* 2 tipo receptoriaus ir blokuojantis *VEGF-A*, *VEGF-C* ir *VEGF-D* prisijungimą. Dėl to ramucirumabas slopina ligando stimuliuojamą *VEGF* 2 tipo receptoriaus aktyvinimą ir jo tolesnio signalizavimo sudedamuosius elementus, įskaitant p44/p42 mitogeno aktyvinamas proteinkinazes, neutralizuoja ligando sukeltą proliferaciją ir žmogaus endotelio ląstelių migraciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Skrandžio vėžys

RAINBOW

RAINBOW tyrime (visame pasaulyje atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kurio metu Cyramza vartojimas derinyje su paklitakseliu buvo palygintas su placebo vartojimu derinyje su paklitakseliu) dalyvavo 665 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas lokaliai atsinaujinęs, neoperuotinas ar metastazinis skrandžio vėžys (įskaitant GEJ adenokarcinomą) po chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo platinos ir fluoropirimidino vaistiniai preparatai kartu su antraciklinu ar be antraciklino. Pirminė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI), o antrinės vertinamosios baigtys apėmė išgyvenamumą ligai neprogresuojant (ILNP) ir bendrojo atsako dažnį (BAD). Pacientai turėjo būti patyrę ligos progresavimą, taikant pirmaeilį gydymą, arba per 4 mėnesius po paskutiniosios pirmaeilio gydymo dozės ir veiklumo būklė (VB) pagal *ECOG* turėjo būti įvertinta 0-1. Pacientams atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 buvo paskirtas gydymas Cyramza derinyje su paklitakseliu (n = 330) arba placebo derinyje su paklitakseliu (n = 335). Atsitiktinė imtis buvo sluoksniuojama pagal geografinį regioną,

laikotarpį, po kurio liga pradėjo progresuoti, praėjusį nuo pirmaeilio gydymo pradžios (< 6 mėnesių, palyginti su ≥ 6 mėnesių), ir ligos išmatuojamumą. Cyramza 8 mg/kg dozė arba placebo buvo suleidžiami infuzijos būdu į veną kas 2 savaites (1-ąją ir 15-ąją dienomis) 28 dienų ciklais. Paklitakselio 80 mg/m² dozė buvo suleidžiama infuzijos būdu į veną 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją kiekvieno 28 dienų ciklo dieną.

Daugumai (75 %) pacientų, atsitiktiniu būdu suskirstytiems į grupes šiame tyrime, anksčiau buvo taikytas gydymas deriniu, kurio sudėtyje buvo platinos ir fluoropirimidino vaistiniai preparatai be antraciklino. Kitai daliai (25 %) pacientų anksčiau buvo taikytas gydymas deriniu, kurio sudėtyje buvo platinos ir fluoropirimidino vaistiniai preparatai su antraciklinu. Dviem trečdaliams šių pacientų liga buvo progresavusi, taikant pirmaeilį gydymą (66,8 %). Pradinės pacientų demografinės ir ligos savybės abiejose grupėse buvo panašios: amžiaus mediana buvo 61 metai, 71 % pacientų buvo vyriškos lyties, 61 % buvo europidų rasės, 35 % azijiečių, 39 % pacientų VB pagal *ECOG* buvo įvertintas 0, o 61 % pacientų – 1, 81 % pacientų liga buvo išmatuojama, 79 % buvo diagnozuotas skrandžio vėžys, 21 % – GEJ adenokarcinoma. Daugumai pacientų (76 %) liga buvo progresavusi per 6 mėnesius, praėjusius nuo pirmaeilio gydymo pradžios. Pacientų, gydytų Cyramza derinyje su paklitakseliu, gydymo trukmės mediana buvo 19 savaičių, o pacientų, vartojusių placebo derinyje su paklitakseliu, gydymo trukmės mediana buvo 12 savaičių. Santykinio Cyramza dozės intensyvumo mediana buvo 98,6 %, o placebo – 99,6 %. Santykinio paklitakselio dozės intensyvumo mediana buvo 87,7 % Cyramza vartojimo derinyje su paklitakseliu grupėje ir 93,2 % placebo vartojimo derinyje su paklitakseliu grupėje. Panaši procentinė dalis pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių: 12 % pacientų, gydytų Cyramza derinyje su paklitakseliu, palyginti su 11 % pacientų, vartojusių placebo derinyje su paklitakseliu. Nutraukus vaistinio preparato vartojimą, sisteminis priešvėžinis gydymas buvo skirtas 47,9 % pacientų, vartojusių Cyramza derinyje su paklitakseliu, ir 46,0 % pacientų, vartojusių placebo derinyje su paklitakseliu.

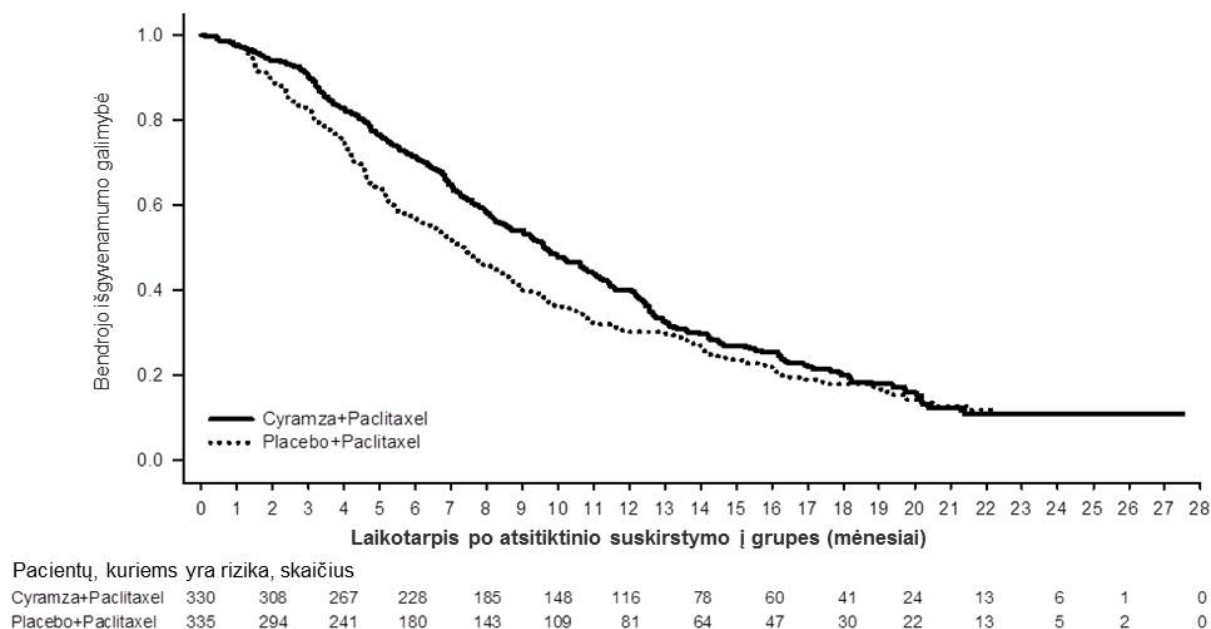
Bendras išgyvenamumas buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis pacientų, vartojusių Cyramza derinyje su paklitakseliu, palyginti su tais, kurie vartojo placebo derinyje su paklitakseliu (SR 0,807; 95 % PI: nuo 0,678 iki 0,962; $p = 0,0169$). Išgyvenamumo medianos pailgėjimas 2,3 mėnesio rodo palankų poveikį Cyramza vartojimo derinyje su paklitakseliu grupėje: 9,63 mėnesio Cyramza vartojimo derinyje su paklitakseliu grupėje ir 7,36 mėnesio placebo vartojimo derinyje su paklitakseliu grupėje. Išgyvenamumas ligai neprogresuojant buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis pacientų, vartojusių Cyramza derinyje su paklitakseliu, palyginti su tais, kurie vartojo placebo derinyje su paklitakseliu (SR 0,635, 95 % PI: nuo 0,536 iki 0,752, $p < 0,0001$). ILNP medianos pailgėjimas 1,5 mėnesio rodo palankų poveikį Cyramza vartojimo derinyje su paklitakseliu grupėje: 4,4 mėnesio Cyramza vartojimo derinyje su paklitakseliu grupėje ir 2,9 mėnesio placebo vartojimo derinyje su paklitakseliu grupėje. Objektyvaus atsako dažnis [OAD (pilnas atsakas [PA] + dalinis atsakas [DA])] buvo reikšmingai didesnis pacientams, vartojusiems Cyramza derinyje su paklitakseliu, palyginti su tais, kurie vartojo placebo derinyje su paklitakseliu (santykinė rizika 2,140, 95 % PI: nuo 1,499 iki 3,160; $p = 0,0001$). OAD Cyramza vartojimo derinyje su paklitakseliu grupėje buvo 27,9 %, o placebo vartojimo derinyje su paklitakseliu grupėje – 16,1 %. BI ir ILNP pailgėjimas buvo stebėtas pastoviai prieš tyrimą pagal amžių, lytį, rasę ir daugumoje kitų prieš tyrimą suskirstytų pogrupių. Veiksmingumo duomenys pateikti 9 lentelėje.

9 lentelė. Veiksmingumo duomenų suvestinė (numatytų gydyti pacientų populiacija – angl. *Intent to Treat [ITT]*)

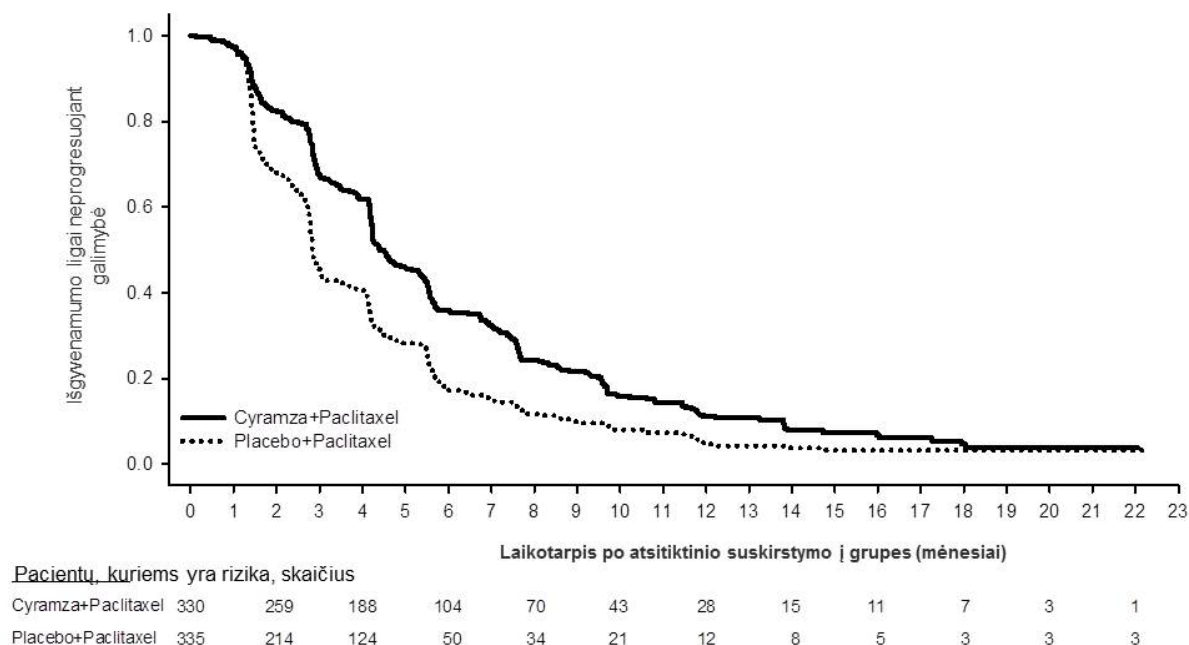
	Cyramza derinyje su paklitakseliu N = 330	Placebas derinyje su paklitakseliu N = 335
Bendrasis išgyvenamumas (mėnesiais)		
Mediana (95 % PI)	9,6 (8,5, 10,8)	7,4 (6,3, 8,4)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,807 (0,678, 0,962)	
Sluoksninio <i>log-rank</i> p reikšmė	0,0169	
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (mėnesiais)		
Mediana (95 % PI)	4,4 (4,2; 5,3)	2,9 (2,8; 3,0)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,635 (0,536, 0,752)	
Sluoksninio <i>log-rank</i> p reikšmė	< 0,0001	
Objektyvaus atsako dažnis (PA + DA)		
Procentais (95 % PI)	27,9 (23,3, 33,0)	16,1 (12,6, 20,4)
Šansų santykis	2,140 (1,449, 3,160)	
Sluoksninio CMH p reikšmė	0,0001	

Santrumpos. PI = pasikliautinis intervalas, PA = pilnas atsakas, DA = dalinis atsakas, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

1 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivės, Cyramza ir paklitakselio derinį lyginant su placebo ir paklitakselio deriniu, remiantis *RAINBOW* tyrimo duomenimis



2 paveikslas. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant vartojant Cyramza ir paklitakselio derinį, palyginti su placebo ir paklitakselio deriniu, Kaplano-Mejerio kreivės, remiantis RAINBOW tyrimo duomenimis



REGARD

REGARD tyrime (tarptautiniame atsitiktinių imčių dvigubai koduotame tyrime, kurio metu Cyramza ir GPP derinio vartojimas buvo palygintas su placebo ir GPP derinio vartojimu) dalyvavo 355 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas lokaliai atsinaujinęs, neoperuotinas arba metastazinis skrandžio vėžys (įskaitant GEJ adenokarcinomą) po chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo platinos ar fluoropirimidino vaistiniai preparatai. Pirminė vertinamoji baigtis buvo BI, o tarp antrinių vertinamųjų baigčių buvo ILNP. Pacientai turėjo būti patyrę ligos progresavimą gydymo metu ar per 4 mėnesius po metastazinės ligos pirmaeilio gydymo paskutiniosios dozės arba taikant adjuvantinį gydymą ar per 6 mėnesius po paskutiniosios adjuvantinio gydymo dozės, o jų VB pagal ECOG turėjo būti įvertintas 0-1. Kad būtų įtraukti į tyrimą, pacientų bilirubino koncentracija turėjo būti $\leq 1,5$ mg/dl, AST ir ALT ≤ 3 kartų viršyti VNR arba ≤ 5 kartų viršyti VNR metastazių kepenyse atveju.

Pacientams atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo paskirtas gydymas Cyramza 8 mg/kg infuzijomis į veną (n = 238) arba placebo (n = 117) kas 2 savaites. Atsitiktinė imtis buvo sluoksniuojama pagal kūno masės sumažėjimą per ankstesnius 3 mėnesius (≥ 10 %, palyginti su < 10 %), geografinį regioną ir pirminio naviko lokalizaciją (skrandžio, palyginti su GEJ).

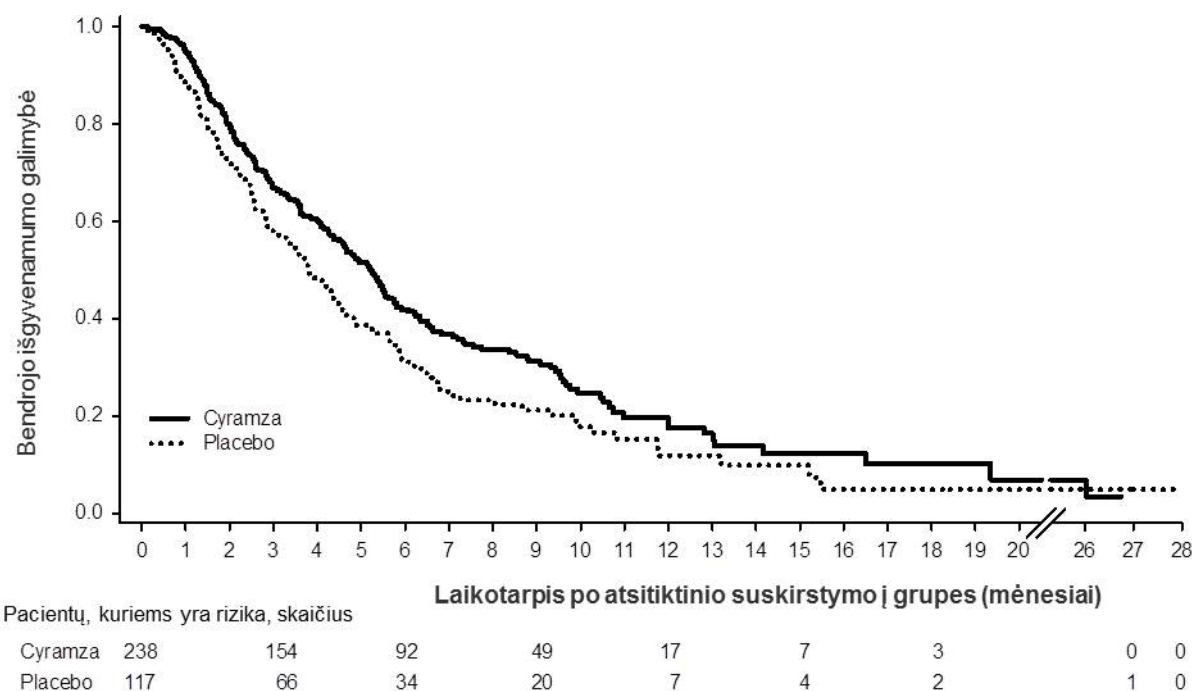
Pradinės demografinės ir ligos savybės abiejose gydymo grupėse buvo panašios: 72 % pacientų VB pagal ECOG buvo įvertinta 1. Pacientai, kuriems buvo diagnozuota B ar C klasės pagal Child-Pugh kepenų cirozė į REGARD tyrimą nebuvo įtraukti. Vienuolika procentų (11 %) Cyramza gydytų pacientų ir 6 % pacientų, vartojusių placebo, nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Pacientų, vartojusių Cyramza, bendrasis išgyvenamumas buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis, palyginti su pacientų, vartojusių placebo (santykinė rizika [SR] 0,776; 95 % PI: nuo 0,603 iki 0,998; p = 0,0473), ir atitiko mirties rizikos sumažėjimą 22 % bei išgyvenamumo medianos pailgėjimą iki 5,2 mėnesių, vartojant Cyramza, palyginti su 3,8 mėnesių, vartojant placebo. Išgyvenamumas ligai neprogresuojant buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis Cyramza vartojančių pacientų, palyginti su pacientų, vartojančių placebo (SR 0,483; 95 % PI: nuo 0,376 iki 0,620; p < 0,0001), ir atitiko ligos progresavimo ar mirties rizikos sumažėjimą 52 % bei ILNP medianos pailgėjimą iki 2,1 mėnesio, vartojant Cyramza, palyginti su 1,3 mėnesio, vartojant placebo. Veiksmingumo duomenys pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. Veiksmingumo duomenų suvestinė (ITT populiacija)

	Cyramza N = 238	Placebas N = 117
Bendrasis išgyvenamumas (mėnesiais)		
Mediana (95 % PI)	5,2 (4,4, 5,7)	3,8 (2,8, 4,7)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,776 (0,603, 0,998)	
Sluoksninio <i>log-rank</i> p reikšmė	0,0473	
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (mėnesiais)		
Mediana (95 % PI)	2,1 (1,5, 2,7)	1,3 (1,3, 1,4)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,483 (0,376, 0,620)	
Sluoksninio <i>log-rank</i> p reikšmė	< 0,0001	
12 savaičių ILNP dažnis % (95 % PI)	40,1 (33,6, 46,4)	15,8 (9,7, 23,3)

Santrumpos. PI = pasikliautinasis intervalas.

3 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo vartojant Cyramza, palyginti su placebo vartojimu, Kaplano-Mejerio kreivės, remiantis REGARD tyrimo duomenimis



Remiantis ribotais REGARD tyrimo su pacientais, kuriems buvo diagnozuotas skrandžio vėžys arba GEJ adenokarcinoma su aptiktais HER2, ir pacientais, pirmiau gydytais trastuzumabu (RAINBOW), duomenimis, manoma, kad mažai tikėtina, jog Cyramza nepalankiai veiktų arba kad ji neturi poveikio pacientams, sergantiems skrandžio vėžiu su HER2. Vėlesnė (*post hoc*) nesluoksninio pogrupio pacientų, dalyvavusių RAINBOW tyrime, pirmiau gydytų trastuzumabu (n = 39), duomenų analizė parodė palankų poveikį tokių pacientų išgyvenamumui (SR 0,679, 95 % PI 0,327, 1,419) ir įrodė palankų poveikį išgyvenamumui ligai neprogresuojant (ILNP) (SR 0,399, 95 % PI 0,194, 0,822).

Gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys

RAISE

RAISE tyrime, kuris buvo visame pasaulyje atliktas atsitiktinių imčių dvigubai koduotas Cyramza vartojimo kartu su FOLFIRI palyginimo su placebo vartojimu kartu su FOLFIRI tyrimas, dalyvavo

pacientai, kuriems buvo diagnozuotas mGTV ir kurių liga progresavo pirmos eilės gydymo bevacizumabu, oksaliplatina ir fluoropirimidinu metu arba po tokio gydymo. Pacientų VB pagal ECOG turėjo būti įvertinta 0 arba 1 ir liga turėjo progresuoti per 6 mėnesius po paskutiniosios pirmos eilės gydymo dozės vartojimo. Pacientams turėjo būti nustatytos pakankamos kepenų, inkstų ir kraujo krešėjimo funkcijos. Pacientai, kuriems anksčiau buvo pasireiškę nekontroliuojami kraujavimas arba trombozės sutrikimai dėl paveldimų ar įgytų priežasčių, neseniai patyrę sunkų (≥ 3 -iojo sunkumo laipsnio) kraujavimą arba patyrę arterijų trombozės (AT) atvejį per 12 mėnesių iki atsitiktinės atrankos, nebuvo įtraukiami į tyrimą. Taip pat nebuvo įtraukiami pacientai, kurie buvo patyrę bet kurią iš šių reiškinių: AT, 4-ojo sunkumo laipsnio hipertenziją, 3-ojo sunkumo laipsnio proteinuriją, 3-4-ojo sunkumo laipsnių kraujavimo reiškinį ar žarnos prakiurimą pirmos eilės gydymo bevacizumabu metu.

Iš viso 1 072 pacientams atsitiktinės atrankos būdu (1:1) buvo paskirta vartoti arba Cyramza ($n = 536$) 8 mg/kg dozė, arba placebo ($n = 536$) kartu su FOLFIRI. Visi vaistiniai preparatai buvo leidžiami į veną. FOLFIRI gydymo planas buvo toks: 180 mg/m² irinotekano dozė, suleidžiama per 90 minučių, ir 400 mg/m² folino rūgšties dozė, suleidžiama tuo pačiu metu per 120 minučių, po to švirkštine pompa suleidžiama 400 mg/m² 5-fluorouracilo (5-FU) dozė per 2-4 minutes, po to leidžiama nepertraukiamo 2 400 mg/m² 5-FU infuzija per 46-48 valandas. Gydymo ciklai į abi rankas buvo kartojami kas 2 savaites. Pacientams, kurie nutraukė vieno arba daugiau pagal gydymo planą vartojamų vaistinių preparatų vartojimą dėl atsiradusio nepageidaujamo reiškinio, buvo leista ir toliau tęsti gydymą kitais pagal gydymo planą vartojamais vaistiniais preparatais tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Pirminė vertinamoji baigtis buvo BI, o antrinės vertinamosios baigtys apėmė ILNP, objektyvaus atsako dažnį (OAD) ir gyvenimo kokybę (GK) pagal Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos (angl. *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC]*) QLQ-C30. Atsitiktinė imtis buvo sluoksniuojama, atsižvelgiant į geografinį regioną, naviko KRAS būklę (mutantinis ar natūralaus tipo [*wild-type*]) ir laikotarpį, po kurio liga pradėjo progresuoti (LLP) po to, kai buvo pradėtas pirmos eilės gydymas (< 6 mėnesių, palyginti su ≥ 6 mėnesiais).

Demografiniai ir pradiniai ITT populiacijos duomenys abejose gydymo grupėse buvo panašūs. Amžiaus mediana buvo 62 metai, 40 % pacientų buvo ≥ 65 metų, 57 % pacientų buvo vyriškos lyties, 76 % – europidai, 20 % – azijiečiai, 49 % VB pagal ECOG buvo 0, 49 % pacientų navikuose buvo aptiktos KRAS mutacijos ir 24 % pacientų LLP buvo < 6 mėnesių po to, kai buvo pradėtas pirmos eilės gydymas. Po šio gydymo nutraukimo sisteminio poveikio priešvėžinis gydymas buvo skirtas 54 % pacientų, gydytų Cyramza kartu su FOLFIRI, ir 56 % pacientų, vartojusių placebo kartu su FOLFIRI.

Pacientų, vartojusių Cyramza kartu su FOLFIRI, palyginti su tais, kurie vartojo placebo kartu su FOLFIRI, bendrasis išgyvenamumas statistiškai reikšmingai pagerėjo (SR 0,844; 95 % PI: 0,730-0,976; $p = 0,0219$). Bendrojo išgyvenamumo mediana gydymo Cyramza kartu su FOLFIRI grupėje pailgėjo 1,6 mėnesio: 13,3 mėnesio gydymo Cyramza kartu su FOLFIRI grupėje ir 11,7 mėnesio placebo vartojimo kartu su FOLFIRI grupėje. Išgyvenamumas ligai neprogresuojant buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis pacientų, vartojusių Cyramza kartu su FOLFIRI, palyginti su tais, kurie vartojo placebo kartu su FOLFIRI (SR 0,793; 95 % PI: 0,697-0,903; $p = 0,0005$). ILNP mediana gydymo Cyramza kartu su FOLFIRI grupėje pailgėjo 1,2 mėnesio: 5,7 mėnesio gydymo Cyramza kartu su FOLFIRI grupėje ir 4,5 mėnesio placebo vartojimo kartu su FOLFIRI grupėje. Veiksmingumo duomenys pateikti 11 lentelėje bei 4 ir 5 paveiksluose.

Buvo atlikta iš anksto numatyta BI ir ILNP duomenų analizė, atsižvelgiant į sluoksniavimo veiksnus. BI rodiklio SR pacientams, kurių navikuose buvo aptikta natūralaus tipo KRAS, buvo 0,82 (95 % PI: 0,67-1,0), o pacientų, kurių navikuose buvo nustatyta KRAS mutacija, – 0,89 (95 % PI: 0,73-1,09). BI rodiklio SR pacientams, kurių LLP buvo ≥ 6 mėnesių po to, kai buvo pradėtas pirmos eilės gydymas, buvo 0,86 (95 % PI: 0,73-1,01), o pacientams, kurių LLP buvo < 6 mėnesių po to, kai buvo pradėtas pirmos eilės gydymas, – 0,86 (95 % PI: 0,64-1,13). Iš anksto numatyta BI ir ILNP duomenų analizė, atsižvelgiant į amžių (< 65 ir ≥ 65 metų), lytį, rasę, VB pagal ECOG (0 ar ≥ 1), ligos apimtų organų skaičių, metastazių tik kepenyse buvimą, pirminio naviko vietą (gaubtinė ar tiesioji žarna), karcinoembrioninio antigeno koncentracijas (< 200 µg/l, ≥ 200 µg/l), parodė, kad gydymas Cyramza kartu su FOLFIRI yra pranašesnis už placebo vartojimą kartu su FOLFIRI. Trisdešimt dviejuose (32) iš 33 iš anksto numatytų pogrupių, kurių BI buvo analizuojamas, SR buvo $< 1,0$. Viena grupėje,

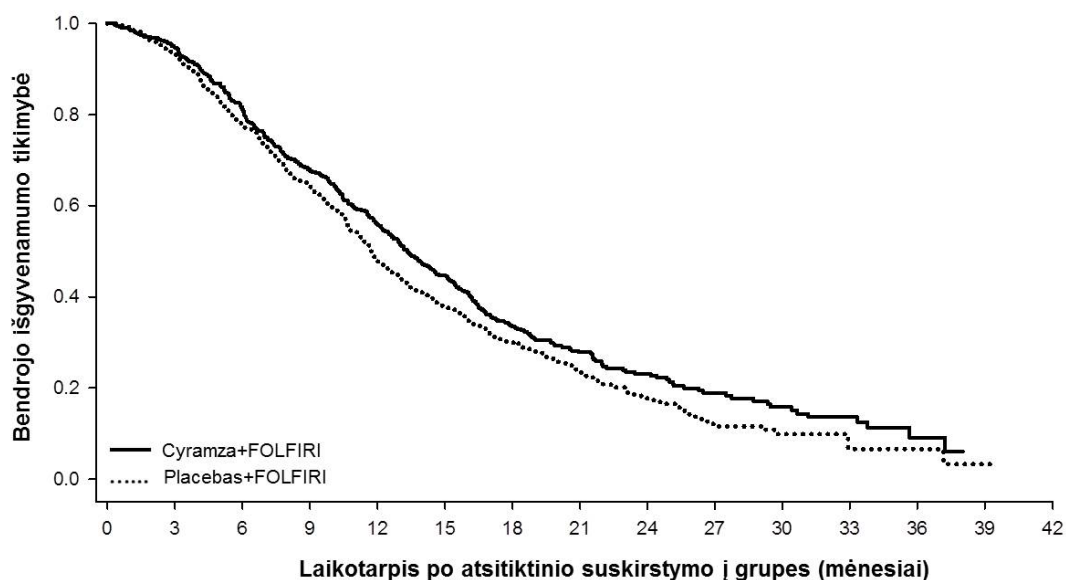
kurio SR buvo > 1 , buvo pacientai, kurių liga progresavo per < 3 mėnesius nuo pirmos eilės gydymo bevacizumabu pradžios (SR 1,02 [95 % PI: 0,68-1,55]). Šis vienas pogrupis yra grupė pacientų, kurių liga gali būti laikoma agresyvia, sąlyginai atsparia pirmos eilės gydymui. Abiejų gydymo grupių pacientų, kuriems pasireiškė neutropenija, išgyvenamumo mediana buvo ilgesnė už tų, kuriems neutropenijos nebuvo. Pacientų, kuriems pasireiškė bet kokio sunkumo laipsnio neutropenija, BI medianos pailgėjimas buvo didesnis gydymo ramucirumabo kartu su FOLFIRI grupėje (16,1 mėnesio), palyginti su pacientais placebo vartojimo grupėje (12,6 mėnesio). BI mediana pacientams, kuriems nepasireiškė neutropenija, abejose tiriamosiose grupėse buvo 10,7 mėnesio.

11 lentelė. Veiksmingumo duomenų suvestinė (ITT populiacija)

	Cyramza kartu su FOLFIRI N = 536	Placebas kartu su FOLFIRI N = 536
Bendras išgyvenamumas (mėnesiai)		
Mediana (95 % PI)	13,3 (12,4, 14,5)	11,7 (10,8, 12,7)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,84 (0,73, 0,98)	
Sluoksninio <i>log-rank</i> p reikšmė	0,022	
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (mėnesiai)		
Mediana (95 % PI)	5,7 (5,5, 6,2)	4,5 (4,2, 5,4)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,79 (0,70, 0,90)	
Sluoksninio <i>log-rank</i> p reikšmė	$< 0,001$	

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas.

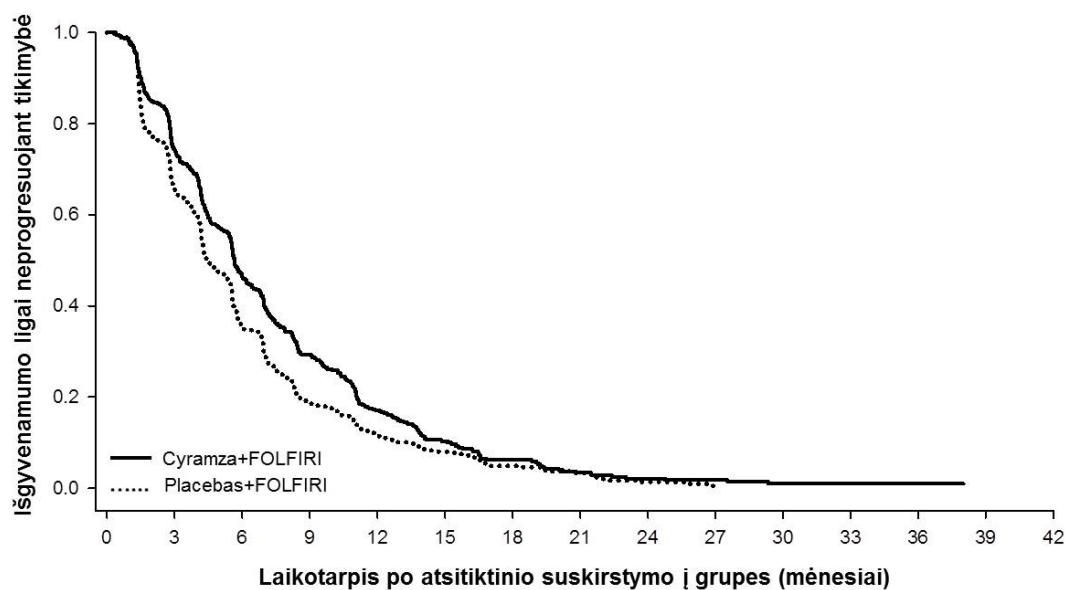
4 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo vartojant Cyramza kartu su FOLFIRI, palyginti su placebo vartojimu kartu su FOLFIRI, Kaplano-Mejerio kreivės, remiantis RAISE tyrimo duomenimis



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

5 paveikslas. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant vartojant Cyramza kartu su FOLFIRI, palyginti su placebo vartojimu kartu su FOLFIRI, Kaplano-Mejerio kreivės, remiantis RAISE tyrimo duomenimis



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

OAD abiejose gydymo grupėse buvo panašūs (13,4 % gydant ramucirumabu kartu su FOLFIRI, palyginti su 12,5 % vartojant placebo kartu su FOLFIRI). Ligos kontroliavimo dažnis (pilnas atsakas + dalinis atsakas + stabili liga) skaitine reikšme buvo reikšmingai didesnis pacientų gydymo ramucirumabu kartu su FOLFIRI grupėje, palyginti su placebo vartojimo kartu su FOLFIRI grupės pacientais (atitinkamai 74,1 %, palyginti su 68,8 %). Atsižvelgiant į *EORTC QLQ-C30* vertinimą, stebėtas laikinas gyvenimo kokybės pablogėjimas pacientų gydymo ramucirumabu kartu su FOLFIRI grupėje, palyginti su pacientais placebo vartojimo kartu su FOLFIRI grupėje (daugumoje skalių). Keletas skirtumų tarp grupių buvo pastebėta po pirmojo gydymo mėnesio.

NSLPV

RELAY

RELAY tyrimas – tai pasaulinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, 3 fazės tyrimas, kurio metu gydymas Cyramza kartu su erlotinibu buvo palygintas su placebo, vartojamu kartu su erlotinibu, 449 pirmiau negydytiems pacientams, kuriems diagnozuotas metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) su tyrimo pradžioje nustatytais epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (*EGFR*) 19 egzono delecija arba 21 egzono (L858R) aktyvinančiosiomis mutacijomis, atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes (1:1). Tyrimo dalyvauti tinkamiems pacientams buvo nustatyta 0 arba 1 VB pagal *ECOG*. Iš tyrimo buvo pašalinti pacientai, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo diagnozuotos metastazės CNS arba žinomos T790M *EGFR* mutacijos. Iš tyrimo taip pat buvo pašalinti pacientai, kuriems buvo didelė kraujavimo ar kardiovaskulinių reiškinių rizika, įskaitant tuos, kuriems per 6 mėnesius nuo įtraukimo į tyrimą pasireiškė bet koks arterijų trombozės reiškinys.

Demografiniai duomenys ir pradinės savybės grupėse buvo panašūs. 77 % pacientų buvo azijiečiai ir 22 % – baltodžiai. Cyramza kartu su erlotinibu gydytiems pacientams buvo nustatytas statistškai ir kliniškai reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILNP), palyginti su pacientais, vartojusiais placebo kartu su erlotinibu (12 lentelė). Atitinkami duomenys buvo stebėti pogrupiuose, įskaitant pogrupius su 19 egzono delecija arba 21 egzono (L858R) mutacijomis, ir pogrupiuose pagal amžių, rasę (baltodžių pogrupio SR: 0,618, azijiečių pogrupio SR: 0,638), rūkančiųjų ir niekada nerūkusiųjų pogrupiuose. Bendrojo išgyvenamumo duomenys pirminės ILNP analizės metu buvo

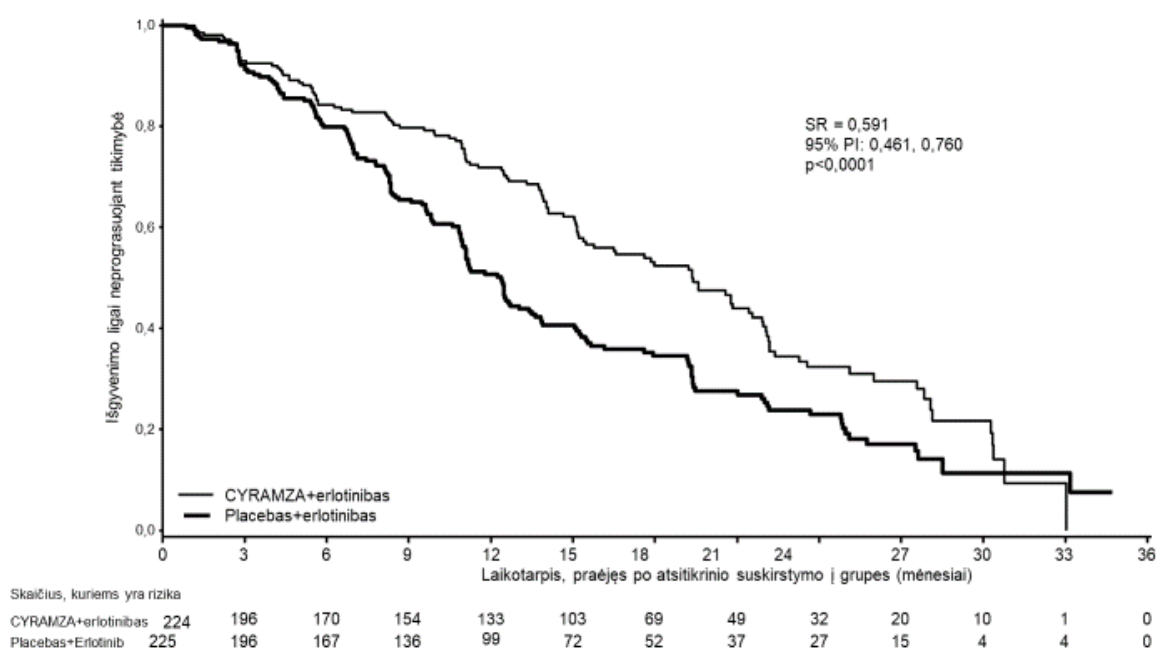
negalutiniai (17,6 % užbaigtumas). *RELAY* veiksmingumo duomenys pateikti 12 lentelėje ir 6 paveiksle.

12 lentelė. *RELAY* tyrimo veiksmingumo duomenų suvestinė (numatytų gydyti pacientų [ITT] populiacija)

	Cyramza kartu su erlotinibu N = 224	Placebas kartu su erlotinibu N = 225
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant		
Atvejų skaičius (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediana – mėnesiai (95 % PI)	19,4 (15,38, 21,55)	12,4 (10,97, 13,50)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,591 (0,461, 0,760)	
Sluoksninio <i>log-rank</i> p reikšmė	< 0,0001	
Objektyvaus atsako dažnis (pilnas atsakas + dalinis atsakas)		
Dažnis – procentinė dalis (95 % PI)	76 (70,8, 81,9)	75 (69,0, 80,3)
PA, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
DA, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Atsako trukmė	N = 171	N = 168
Atvejų skaičius (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Mediana – mėnesiai (95 % PI)	18,0 (13,86, 19,78)	11,1 (9,69, 12,29)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,619 (0,477, 0,805)	
Sluoksninio <i>log-rank</i> p reikšmė	0.0003	

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas, NP = nepasiekta, PA = pilnas atsakas, DA = dalinis atsakas. Vertinamosioms baigtims buvo taikyta alfa apsauga.

6 paveikslas. Išgyvenamumo ligai neprogresuojant gydant Cyramza kartu su erlotinibu, palyginti su placebo vartojimu kartu su erlotinibu Kaplano-Mejerio kreivės, remiantis *RELAY* tyrimo duomenimis



Galutinė BI, kuriam tyrimas neturėjo galios, duomenų analizė buvo atlikta 297 įvykiams (66,1 % užbaigtumas). Stratifikuoto BI RS buvo 0,98 [95 % PI 0,78–1,24, $p = 0,864$], BI mediana – 51,1 mėnesio [95 % PI 44,85–57,26] gydymo Cyramza kartu su erlotinibu grupėje, palyginti su 46,0 mėnesiais [95 % PI 43,56–53,03] vartojant placebo kartu su erlotinibu.

REVEL

REVEL tyrime, kuris buvo atsitiktinių imčių dvigubai koduotas Cyramza vartojimo kartu su docetakseliu palyginimo su placebo vartojimu kartu su docetakseliu tyrimas, dalyvavo 1 253 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas lokaliai išplitęs arba metastazavęs plokščiųjų ląstelių arba neplokščiųjų ląstelių NSLPV, kai liga progresavo gydant chemoterapiją, kurios pagrindą sudarė platinos vaistiniai preparatai, arba po vieno pastarojo gydymo kurso. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo BI. Pacientams atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 buvo paskirta vartoti Cyramza kartu su docetakseliu ($n = 628$) arba placebo kartu su docetakseliu ($n = 625$). Atsitiktinė imtis buvo sluoksniuojama, atsižvelgiant į geografinį regioną, lytį, pirmesnę palaikomąją gydymą ir VB pagal ECOG. 10 mg/kg Cyramza dozė arba placebo ir 75 mg/m² docetakselio dozė buvo infuzijos būdu suleidžiami į veną pirmąją 21 paros trukmės ciklo dieną. Rytų Azijos centruose buvo vartota mažesnė 60 mg/m² docetakselio dozė kas 21 parą. Pacientai, kuriems neseniai pasireiškė sunkus kraujavimas iš plaučių, iš virškinimo trakto arba pooperacinis kraujavimas, diagnozuotas kraujavimas CNS, navikas buvo apėmęs stambiuosius kvėpavimo takus arba kraujagysles, stebėtos erkmės naviko viduje ir kuriems anksčiau buvo pasireiškęs reikšmingas kraujavimas arba nekontroliuojamos trombozės atvejų, nebuvo įtraukiami į tyrimą. Taip pat nebuvo įtraukiami pacientai, gydomi terapinėmis bet kokių antikoagulantų dozėmis ir (arba) ilgą laiką vartojantys nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo ar kitų trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų, bei tie, kuriems nustatyta negydytų, kliniškai nestabilių metastazių galvos smegenyse ar CNS. Buvo leidžiama vartoti iki 325 mg aspirino paros dozės (žr. 4.4 skyrių). Buvo įtrauktas nedidelis skaičius neeuropidų, daugiausia juodaodžių (2,6 %). Todėl tokių pacientų, sergančių išplitusiu NSLPV, o taip pat pacientų, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, širdies ir kraujagyslių liga sergančių ar antsvorio turinčių pacientų gydymo ramucirumabo ir doksetakselio deriniu patirtis yra ribota.

Prieš pradėdant tyrimą, pacientų demografiniai duomenys ir ligos savybės abejuose grupėse iš esmės buvo panašūs: amžiaus mediana buvo 62 metai, 67 % pacientų buvo vyriškos lyties, 82 % – europidai, 13 % – azijiečiai, 32 % pacientų VB pagal ECOG buvo 0, o 67 % pacientų – 1, 73 % pacientų histologinis tyrimas parodė neplokščiųjų ląstelių histologiją ir 26 % – plokščiųjų ląstelių histologiją. Pirmesniai gydymui dažniausiai buvo skirti pemetreksedas (38 %), gemcitabinas (25 %), taksanas (24 %) ir bevacizumabas (14 %), o 22 % pacientų pirmiau buvo skirtas palaikomasis gydymas. Gydymo docetakseliu trukmės mediana buvo 14,1 savaitės ramucirumabo vartojimo kartu su docetakseliu grupėje (suleistų infuzijų skaičiaus mediana – 4,0) ir 12,0 savaitės placebo vartojimo kartu su docetakseliu grupėje (suleistų infuzijų skaičiaus mediana – 4,0).

Statistiškai reikšmingai pailgėjo Cyramza kartu su docetakseliu vartojusių pacientų BI, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebo kartu su docetakseliu (SR 0,857; 95 % PI: 0,751–0,979; $p = 0,024$). Išgyvenamumo mediana Cyramza vartojimo kartu su docetakseliu grupėje buvo 1,4 mėnesio ilgesnė: 10,5 mėnesio Cyramza vartojimo kartu su docetakseliu grupėje ir 9,1 mėnesio placebo vartojimo kartu su docetakseliu grupėje. Statistiškai reikšmingai pailgėjo Cyramza kartu su docetakseliu vartojusių pacientų ILNP, palyginti su placebo kartu su docetakseliu vartojusiais pacientais (SR 0,762; 95 % PI: 0,677–0,859; $p < 0,001$). Cyramza vartojimo kartu su docetakseliu grupėje ILNP mediana buvo 1,5 mėnesio ilgesnė: 4,5 mėnesio Cyramza vartojimo kartu su docetakseliu grupėje ir 3 mėnesiai placebo vartojimo kartu su docetakseliu grupėje. OAD buvo reikšmingai didesnis pacientams, vartojusiems Cyramza kartu su docetakseliu, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebo kartu su docetakseliu (22,9 %, palyginti su 13,6 %; $p < 0,001$). Pirminė gyvenimo kokybės duomenų analizė parodė panašų laiką iki visų įvertinimo balų pagal plaučių vėžio simptomų skalę (PVSS) pablogėjimo abejuose gydymo grupėse.

Svarbiuose pacientų pogrupiuose (ramucirumabo vartojimo kartu su docetakseliu grupėje, palyginti su placebo vartojimo kartu su docetakseliu grupe) buvo nuosekliai stebėti geresni ILNP ir BI rodmenys. BI duomenys apėmė šiuos pogrupius: neplokščiųjų ląstelių histologija (SR 0,83; 95 % PI: 0,71–0,97;

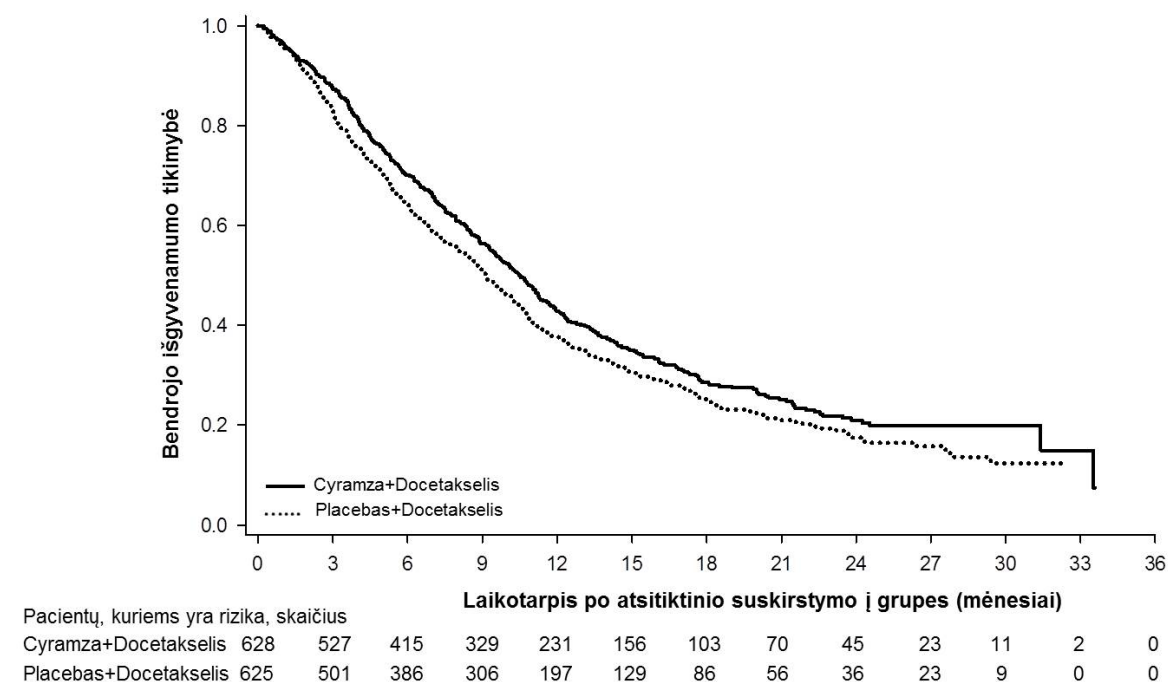
BI mediana [BIm]: 11,1 mėnesio, palyginti su 9,7 mėnesio) ir plokščiųjų ląstelių histologija (SR 0,88; 95 % PI: 0,69-1,13; BIm: 9,5, palyginti su 8,2 mėnesių), pacientai, kuriems pirmiau taikytas palaikomasis gydymas (SR 0,69; 95 % PI: 0,51-0,93; BIm: 14,4, palyginti su 10,4 mėnesių), laikotarpis, praėjęs po pirmesnio gydymo, < 9 mėnesių (SR 0,75; 95 % PI: 0,64-0,88; BIm: 9,3, palyginti su 7,0 mėnesiais), pacientams < 65 metų (SR 0,74, 95 % PI: 0,62, 0,87; BIm: 11,3, palyginti su 8,9 mėnesių). Buvo pastebėtos veiksmingumo sumažėjimo didėjant amžiui tendencijos pacientų, vartojančių ramucirumabą kartu su docetakseliu, gydant išplitusį NSLPV, kurių liga progresavo po chemoterapijos, kurios pagrindą sudaro platina, grupėse (žr. 5.1 skyrių). Nepastebėta veiksmingumo skirtumų tarp gydymo grupių ≥ 65 metų pacientų (BI SR 1,10, 95 % PI: 0,89, 1,36; BI mediana [BIm]: 9,2, palyginti su 9,3 mėnesio, žr. 4.4 skyrių), pacientų, kurie pirmiau buvo gydyti taksanais (SR 0,81; 95 % PI: 0,62-1,07; BIm 10,8, palyginti su 10,4 mėnesio), ir tų, nuo kurių pirmesnio gydymo pradžios praėjo ≥ 9 mėnesių (SR 0,95; 95 % PI: 0,75-1,2; BIm: 13,7, palyginti su 13,3 mėnesio) pogrupiuose. Veiksmingumo duomenys pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. Veiksmingumo duomenų suvestinė (ITT populiacija)

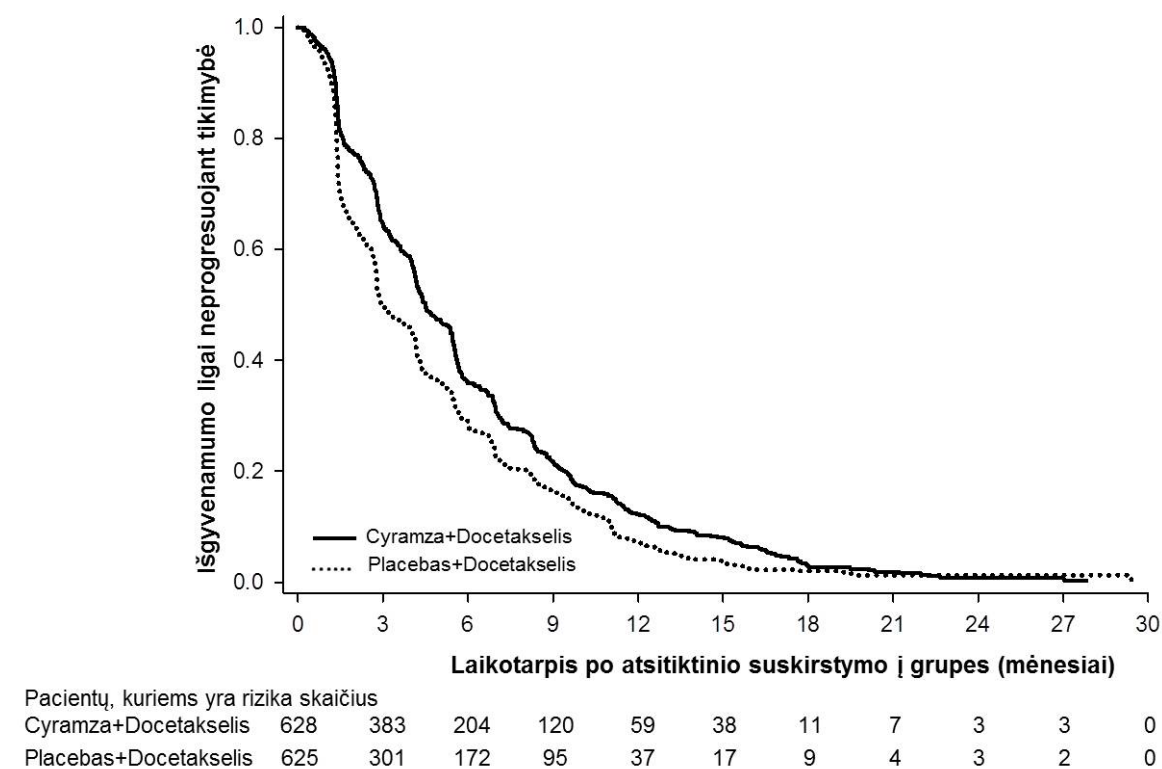
	Cyramza kartu su docetakseliu N = 628	Placebas kartu su docetakseliu N = 625
Bendrasis išgyvenamumas (mėnesiais)		
Mediana – mėnesiais (95 % PI)	10,5 (9,5, 11,2)	9,1 (8,4, 10,0)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,857 (0,751, 0,979)	
Sluoksninio <i>log-rank</i> p reikšmė	0,024	
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant (mėnesiais)		
Mediana (95 % PI)	4,5 (4,2, 5,4)	3,0 (2,8, 3,9)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,762 (0,677, 0,859)	
Sluoksninio <i>log-rank</i> p reikšmė	< 0,001	
Objektyvaus atsako dažnis (PA + DA)		
Dažnis – procentinė dalis (95 % PI)	22,9 (19,7, 26,4)	13,6 (11,0, 16,5)
Sluoksniuotų duomenų CMH p reikšmė	< 0,001	

Santrumpos: PI = pasikliautinasis intervalas, PA = pilnas atsakas, DA = dalinis atsakas, CMH = *Cochran-Mantel-Haenszel*.

7 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo vartojant Cyramza kartu su docetakseliu, palyginti su placebo vartojimu kartu su docetakseliu, Kaplano-Mejerio kreivės, remiantis *REVEL* tyrimo duomenimis



8 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo vartojant Cyramza kartu su docetakseliu, palyginti su placebo vartojimu kartu su docetakseliu, Kaplano-Mejerio kreivės, remiantis *REVEL* tyrimo duomenimis



REACH-2

REACH-2 buvo pasaulinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas gydymo Cyramza kartu su BSC palyginimo su placebo vartojimu kartu su BSC tyrimas, kurio metu 292 pacientai, kuriems buvo diagnozuota KKK, kurių AFP koncentracijos serume prieš įtraukiant į tyrimą buvo 400 ng/ml arba didesnės, atsitiktiniu būdu (2:1) buvo suskirstyti į tiriamąsias grupes. Į tyrimą įtrauktiems pacientams buvo patvirtintas ligos progresavimas vartojant sorafenibą ar po ankstesnio gydymo sorafenibu arba pacientai netoleravo sorafenibo. Tyrimo dalyvauti galėjusiems pacientams buvo diagnozuota A klasė pagal Child Pugh (balas < 7), kreatinino klirensas 60 ml/min. ar didesnis ir veiklumo būklė pagal ECOG 0 ar 1. Be to, pacientams buvo diagnozuota arba B stadija pagal Barselonos klinikinę kepenų vėžio klasifikaciją (angl. *Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC*) ir negalima toliau gydyti skiriant lokalią regioninę terapiją, arba diagnozuota C stadija pagal *BCLC*. Iš tyrimo buvo pašalinti pacientai, kuriems buvo diagnozuotos metastazės galvos smegenyse, leptomeningealinė liga, nekontroliuojamas nugaros smegenų suspaudimas, buvusi arba esama hepatinė encefalopatija arba kliniškai reikšmingas ascitas, sunkus kraujavimas iš veninių mazgų (varikozinis kraujavimas) per 3 praėjusius mėnesius iki gydymo arba skrandžio ar stemplės veniniai mazgai (varikozės) su didele kraujavimo rizika. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas. Ribinė padėjusios AFP koncentracijos reikšmė priimant į REACH-2 tyrimą buvo nustatyta, atsižvelgiant į išgyvenamumo duomenis prieš tyrimą apibrėžtuose pogrupiuose, remiantis tiriamąja REACH tyrimo (pirmiau užbaigto) duomenų analize, III fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 565 KKK sergantys pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu (1:1) buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba Cyramza kartu su BSC, arba placebo kartu su BSC, ir kurių liga gydant arba po ankstesnio gydymo sorafenibu progresavo.

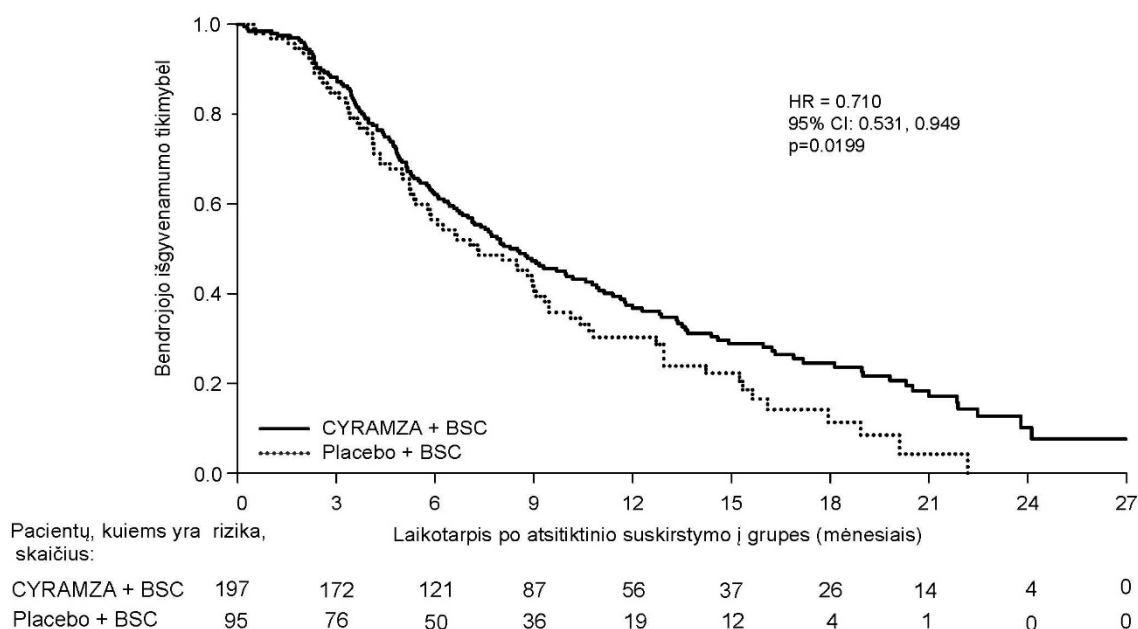
Remiantis REACH-2 tyrimo duomenimis, pradiniai pacientų demografiniai rodikliai ir ligos požymiai dažniausiai atitiko tarp grupių, išskyrus AFP koncentracijas, kurios buvo mažesnės placebo grupėje. Cyramza gydytiems pacientams pasireiškė statistiškai reikšmingas BI pagerėjimas, palyginti su vartojusiais placebo (14 lentelė). REACH-2 tyrimo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pagrįsta statistiškai reikšmingu išgyvenamumo ligai neprogresuojant pagerėjimu gydant pacientus Cyramza, palyginti su placebo vartojančiais pacientais. Santykinis gydymo Cyramza poveikis (įvertintas pagal SR), palyginti su placebo, iš esmės buvo panašus visuose pogrupiuose, įskaitant pogrupius pagal amžių, rasę, ligos etiologiją ir gydymo sorafenibu nutraukimo priežastį (ligos progresavimas, lyginant su netoleravimu). Vartojant ramucirumabą REACH-2 tyrimo metu, buvo pastebėtas tiesioginė ekspozicijos sąsaja su veiksmingumu (žr. 5.2 skyrių). REACH-2 tyrimo veiksmingumo duomenys pateikti 14 lentelėje ir 9 paveiksle.

14 lentelė. REACH-2 tyrimo veiksmingumo (numatytųjų gydyti pacientų [angl. *Intent to treat, ITT*] populiacijos) duomenų suvestinė

	Cyramza N = 197	Placebas N = 95
Bendrasis išgyvenamumas, mėnesiai		
Mediana (95 % PI)	8,51 (7,00, 10,58)	7,29 (5,42, 9,07)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,710 (0,531, 0,949)	
Sluoksniuotosios imties logaritminio rango kriterijaus p-reikšmė	0,0199	
Išgyvenamumas ligai neprogresuojant, mėnesiai		
Mediana (95 % PI)	2,83 (2,76, 4,11)	1,61 (1,45, 2,69)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,452 (0,339, 0,603)	
Sluoksniuotosios imties logaritminio rango kriterijaus p-reikšmė	< 0,0001	
Objektyvaus atsako dažnis (PA + DA)		
OAD % (95 % PI)	4,6 (1,7, 7,5)	1,1 (0,0, 3,1)
p-reikšmė	0,1697	

Santrumpos. PI = pasikliautinis intervalas. PA = pilnas atsakas. OAD = objektyvaus atsako dažnis. DA = dalinis atsakas.

9 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo vartojant Cyramza, palyginti su placebo, Kaplano-Mejerio kreivės (REACH-2 tyrimas)



Pacientai, kurių veiklumo būklės įvertinimas pagal Rytų kooperacinę onkologų grupę (angl. Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) yra ≥ 2

Pacientai, kurių veiklumo būklė pagal ECOG buvo ≥ 2 , nebuvo įtraukti į visų indikacijų pagrindžiamuosius tyrimus, todėl Cyramza vartojimo saugumas ir veiksmingumas šios populiacijos pacientams nežinomas.

Imunogeniškumas

Pacientams, dalyvavusiems dviejose III fazės tyrimuose (RAINBOW ir REGARD), įvairiais laiko momentais buvo ieškoma antikūnų prieš vaistinį preparatą (APVP). Buvo ištirti 956 pacientų mėginiai: 527 ramucirumabu gydytų pacientų ir 429 kontrolinės grupės pacientų. Vienuolikos (2,2 %) ramucirumabu gydytų pacientų ir dviejų (0,5 %) kontrolinės grupės pacientų organizme atsirado APVP. Nei vienam pacientui, kurio organizme atsirado APVP, nepasireiškė su infuzija susijusios reakcijos. Pacientų, kurių organizme būtų atsiradę neutralizuojančiųjų antikūnų prieš ramucirumabą, nebuvo. Nepakanka duomenų, kad būtų galima įvertinti APVP įtaką ramucirumabo veiksmingumui ar saugumui.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti skrandžio adenomos, gaubtinės ir tiesiosios žarnos adenokarcinomos, plaučių vėžio ir kepenų vėžio gydymo Cyramza tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje). Ramucirumabo, vartojant jį kaip vieną vaistinį preparatą, saugumas ir farmakokinetika (FK) buvo tirti keliuose centruose atviru būdu atliekant I4T-MC-JVDA I fazės tyrimą, kuriame dalyvavo vaikai ir jauni suaugę pacientai nuo 1 iki 21 metų, siekiant nustatyti rekomenduojamą dozę 2 fazės tyrimams

(RD2F). Tyrimą sudarė 2 dalys. Vykdam A dalį, 23 pacientams, kuriems buvo diagnozuoti atsinaujinantys ar neatsparūs ne CNS navikai, kas 2 savaites į veną per 60 minučių buvo suleistos 8 mg/kg arba 12 mg/kg ramucirumabo dozės. Didžiausia toleruojama dozė nebuvo pasiekta. Nustatyta, kad RD2F yra 12 mg/kg, suleidžiama kas 2 savaites. Vykdam B dalį, ramucirumabo RD2F buvo vartota 6 pacientams, kuriems buvo diagnozuoti atsinaujinantys ar neatsparūs CNS navikai, siekiant įvertinti toleravimą šioje populiacijoje. Naviko atsako nei A, nei B dalyje nepastebėta.

Gydymo ramucirumabu kartu su gemcitabinu ir docetakseliu veiksmingumas ir saugumas, palyginti su gydymu vien gemcitabinu ar docetakseliu, buvo tirti J1S-MC-JV02 (JV02) tyrimo (atsitiktinių imčių, daugiacentris, visuotinis 2 fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 23 vaikų populiacijos pacientai ir jauni suaugusieji nuo 36 mėnesių iki 29 metų amžiaus, sergantys atsinaujinusia, pasikartojančia ar progresuojančia sinovijos sarkoma [SS]) metu. Atsitiktinės imtys (2:1) buvo suskirstytos pagal ligos stadiją atkryčio metu (metastazavusi liga, palyginti su lokaliai išplitusia liga). Tyrimas buvo nutrauktas, oficialiai neįvertinus pirminės ILNP vertinamosios baigties, nes atlikus tarpinę klinikinio tyrimo nesugebėjimo pasiekti jo tikslų analizę, JV02 neatitiko iš anksto nustatyto 60 % patikimumo dėl gydymo pranašumo (gydant SS sergančius pacientus, ILNP SR mažesnė už 1). Eksperimentinėje grupėje buvo vienas dalinio atsako atvejis ir nė vieno visiško atsako atvejo. Kontrolinėje grupėje nebuvo nei visiško, nei dalinio atsako atvejų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po gydymo pagal planą, pagal kurį vartojama 8 mg/kg dozė kas 2 savaites, ramucirumabo C_{min} pacientų, sergančių išplitusiu skrandžio vėžiu, serume geometrinis vidurkis prieš vartojant ketvirtąją ir septintąją ramucirumabo, vartojamo kaip atskira medžiaga, pacientams, sergantiems išplitusiu skrandžio vėžiu, dozės buvo atitinkamai 49,5 µg/ml (kitimo sritis – 6,3-228 µg/ml) ir 74,4 µg/ml (kitimo sritis – 13,8-234 µg/ml). Ramucirumabo C_{min} pacientų, sergančių KKK, serume geometrinis vidurkis prieš vartojant antrąją, ketvirtąją ir septintąją ramucirumabo dozės buvo atitinkamai 23,5 µg/ml (kitimo sritis – 2,9-76,5 µg/ml), 44,1 µg/ml (kitimo sritis – 4,2-137 µg/ml) ir 60,2 µg/ml (kitimo sritis – 18,3-123 µg/ml).

Po gydymo pagal planą, pagal kurį vartojama 8 mg/kg ramucirumabo dozė kas 2 savaites kartu su FOLFIRI, ramucirumabo C_{min} pacientų, sergančių mGTV, serume geometrinis vidurkis prieš vartojant trečiąją ir penktąją dozės buvo atitinkamai 46,3 µg/ml (kitimo sritis – 7,7-179 µg/ml) ir 65,1 µg/ml (kitimo sritis – 14,5-205 µg/ml).

Po gydymo pagal planą, pagal kurį vartojama 10 mg/kg ramucirumabo dozė kas 3 savaites kartu su docetakseliu, vartojamo ramucirumabo C_{min} pacientų, sergančių NSLPV, serume geometrinis vidurkis prieš vartojant trečiąją ir penktąją dozės buvo atitinkamai 28,3 µg/ml (kitimo sritis – 2,5-108 µg/ml) ir 38,4 µg/ml (kitimo sritis – 3,1-128 µg/ml).

Po gydymo pagal planą, pagal kurį vartojama 10 mg/kg ramucirumabo dozė kas 2 savaites, kartu su erlotinibu vartojamo ramucirumabo C_{min} pacientų, sergančių NSLPV, serume geometrinis vidurkis prieš vartojant ketvirtąją ir septintąją dozės buvo atitinkamai 68,5 µg/ml (kitimo sritis – 20,3-142 µg/ml) ir 85,7 µg/ml (kitimo sritis – 36,0-197 µg/ml).

Absorbcija

Cyramza suleidžiamas infuzijos būdu į veną. Tyrimų, vartojant vaistinį preparatą kitais būdais, neatlikta.

Pasiskirstymas

Remiantis farmakokinetinių savybių populiacijoje analize (PopFK), vidutinis (% kintamumo koeficientas [KK%]) ramucirumabo pasiskirstymo tūris susidarius pusiausvyros koncentracijai buvo 5,4 l (15 %).

Biotransformacija

Ramucirumabo metabolizmas neištirtas. Antikūnai daugiausiai šalinami iš organizmo katabolizmo būdu.

Eliminacija

Remiantis PopFK, vidutinis (KK%) ramucirumabo klirensas buvo 0,015 l/val. (30 %), o pusinės eliminacijos periodas truko 14 parų (20 %).

Laiko ir dozės priklausomybė

Vartojant nuo 6 mg/kg iki 20 mg/kg ramucirumabo dozes, aiškių dozės proporcingumo farmakokinetinių rodmenų nuokrypių nebuvo. Dozuojant ramucirumabą kas 2 savaites, stebėto kaupimosi koeficientas buvo 1,5. Remiantis PopFK modeliavimo duomenimis, pusiausvyrinė koncentracija susidaro, vartojant šeštąją dozę.

Senyvi žmonės

Remiantis PopFK, ramucirumabo ekspozicijos skirtumų pacientų, kuriems yra ≥ 65 metų, organizme, palyginti su pacientais, kuriems yra < 65 metų, nebuvo.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų, kuriais būtų įvertinta inkstų funkcijos sutrikimo įtaka ramucirumabo farmakokinetinėms savybėms, neatlikta. Remiantis PopFK, ramucirumabo ekspozicija pacientų, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis kreatinino klirensas [KrKl] nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min.), vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min.) ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 15 iki 29 ml/min.), organizme buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali (KrKl ≥ 90 ml/min.).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Oficialių tyrimų, kuriais būtų įvertinta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka ramucirumabo farmakokinetinėms savybėms, neatlikta. Remiantis PopFK, ramucirumabo ekspozicija pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino koncentracija yra $> 1,0$ - $1,5$ virš viršutinės normos ribos (VNR) ir yra bet koks AST aktyvumas arba bendrojo bilirubino koncentracija yra $\leq 1,0$ virš VNR ir AST aktyvumas yra $> VNR$) arba yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino koncentracija yra $> 1,5$ - $3,0$ virš VNR ir yra bet koks AST aktyvumas), organizme buvo panaši į pacientų, kurių kepenų funkcija yra normali (bendrojo bilirubino koncentracija ir AST yra $\leq VNR$). Ramucirumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino koncentracija yra $> 3,0$ VNR ir yra bet koks AST aktyvumas), neatlikta.

Vaikų populiacija

Ramucirumabo ekspozicija vaikų populiacijos ir jaunų suaugusių (vyresnių kaip 12 metų paauglių, bet jaunesnių kaip 21 metų) pacientų, kuriems buvo diagnozuoti atsinaujinantys ar neatsparūs standžiųjų organų navikai, įskaitant CNS navikus, organizme po vienos ar kartotinių 8 mg/kg arba 12 mg/kg dozių buvo panaši į ekspoziciją, nustatytą suaugusių pacientų organizme. Be to, ramucirumabo ekspozicija po 12 mg/kg dozės buvo panaši visame amžiaus nuo daugiau kaip 12 mėnesių iki mažiau kaip 21 metų diapazone.

Kitos ypatingos populiacijos

Remiantis PopFK, buvo nustatyta, kad toliau išvardyti kintamieji neturi įtakos ramucirumabo savybėms: amžius, lytis, rasė, albumino koncentracijos. Šių ir kitų tirtų veiksmų poveikis ramucirumabo rodmenims buvo mažesnis kaip 20 %. Kūno masė laikoma reikšmingu ramucirumabo farmakokinetikos lydinčiuoju kintamuoju, kuriuo yra pagrįstas ramucirumabo dozavimas, atsižvelgiant į kūno masę.

Ekspozicijos ir organizmo atsako ryšys

Veiksmingumas

Ekspozicijos ir organizmo atsako priklausomybės analizė parodė, kad visų pagrindžiamųjų tyrimų duomenimis, ramucirumabo veiksmingumas koreliuoja su ramucirumabo ekspozicija. Veiksmingumas, įvertintas pagal BI pailgėjimą, buvo susiję su didėjančia ramucirumabo ekspozicija vartojant 8 mg/kg ramucirumabo dozę kas 2 savaites ir 10 mg/kg ramucirumabo dozę kas 3 savaites. ILNP pailgėjimas taip pat buvo susijęs su didėjančia ramucirumabo ekspozicija išplitusio skrandžio vėžio, NSLPV, kai liga progresavo po chemoterapijos, kurios pagrindas yra platinos vaistinis preparatas, ir mGTV atvejais.

Remiantis *REACH-2* KKL tyrimo duomenimis, buvo stebėta reikšminga ekspozicijos ir veiksmingumo sąsaja vartojant ramucirumabą, kuri atskleidė, kad tik tų pacientų, kurių organizme ekspozicija buvo didesnė už ekspozicijos medianą, BI pagerėjo, palyginti su placebo, ir toks ekspozicijos ir veiksmingumo ryšys išsilaikė, pabandžius atsižvelgti į kitus prognozavimo veiksnius. Gydymasis poveikis ILNP buvo stebėtas esant bet kokiai ekspozicijai vartojant 8 mg/kg ramucirumabo dozę kas 2 savaites. Tokio ryšio nepastebėta *RELAY* NSLPV tyrimo metu vartojant 10 mg/kg ramucirumabo dozę kartu su erlotinibu kas 2 savaites.

Saugumas

Remiantis *RAINBOW* tyrimo duomenimis, trečiojo ar didesnio sunkumo laipsnio hipertenzija, neutropenija ir leukopenija pasireiškė dažniau, didėjant ramucirumabo ekspozicijai.

Remiantis *RAISE* tyrimo duomenimis, trečiojo ar didesnio sunkumo laipsnio neutropenija pasireiškė dažniau, didėjant ramucirumabo ekspozicijai.

Remiantis *RELAY* tyrimo duomenimis, iš pasirinktų saugumo vertinamųjų baigčių įskaitant 3 ar didesnio laipsnio hipertenziją, viduriavimą, proteinuriją ir į spuogus panašų dermatitą, jokio sąryšio tarp ekspozicijos ir saugumo nenustatyta.

Remiantis *REVEL* tyrimo duomenimis, trečiojo ar didesnio sunkumo laipsnio febrili neutropenija ir hipertenzija pasireiškė dažniau, didėjant ramucirumabo ekspozicijai.

Remiantis visais *REACH-2* ir *REACH* (pacientai, kurių alfa fetoproteino koncentracijos yra 400 ng/ml ar didesnės) tyrimų duomenimis, 3-čiojo ar didesnio laipsnio hipertenzija pasireiškė dažniau, kai ramucirumabo ekspozicija buvo didesnė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų su gyvūnais, galimoms ramucirumabo kancerogeninėms ir genotoksinėms savybėms ištirti, neatlikta.

Organai taikiniai, nustatyti kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimais su *cynomolgus* beždžionėmis, buvo inkstai (glomerulonefritas), kaulai (sutankėjimas ir nenormalus endochondralinis epifizės augimo plokštelės sukaulėjimas) ir patelių reprodukcijos organai (kiaušidžių ir gimdos masės sumažėjimas). Įvairiuose organuose buvo stebėtas mažiausio laipsnio uždegimas ir (arba) mononuklearų ląstelių infiltracija.

Ramucirumabo toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta, vis dėlto tyrimai su gyvūnais rodo tendencijas, susijusias su poveikiu angiogenezei, *VEGF* ir *VEGF 2* tipo receptoriams, o tai gali turėti įtakos kritiniams moters reprodukcijos, embriono ir vaisiaus bei postnatalinio vystymosi aspektams. Atsižvelgiant į ramucirumabo veikimo mechanizmą, tikėtina, kad ramucirumabas slopins angiogenezę gyvūnų organizme ir sukels nepageidaujamų reakcijų, susijusių su vaisingumu (ovuliacijai), placentos vystymusi, vaisiaus ir postnataliniu vystymusi.

Vienkartinė ramucirumabo dozė nesutrikdė beždžionių žaizdų gijimo pjūvio per visus sluoksnius modeliuose.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Histidino monohidrochloridas
Natrio chloridas
Glicinas (E 640)
Polisorbatas 80 (E 433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Cyramza negalima leisti arba maišyti su gliukozės tirpalais.
Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

3 metai.

Po praskiedimo

Pagal nurodymus paruoštame Cyramza infuziniame tirpale nėra priešmikrobinių konservantų.

Įrodyta, kad vartojamo Cyramza cheminės ir fizinės savybės nekinta 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniame tirpale 24 valandas 2 °C-8 °C temperatūroje ar 4 valandas 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nevartojamas, už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, bet paprastai vaistinio preparato negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C-8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas skiedžiamas patvirtintomis ir kontroliuojamomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml tirpalo flakonai (I tipo stiklo) su chlorobutilo gumos kamščiu, aliuminio plomba ir polipropileno dangteliu.

50 ml tirpalo flakonai (I tipo stiklo) su chlorobutilo gumos kamščiu, aliuminio plomba ir polipropileno dangteliu.

Pakuotėje yra vienas 10 ml flakonas.

Pakuotėje yra du 10 ml flakonai.

Pakuotėje yra vienas 50 ml flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakono negalima kratyti.

Infuzinį tirpalą reikia ruošti, laikantis aseptikos reikalavimų, kad būtų užtikrintas paruošto tirpalo sterilumas.

Kiekvieno flakono turinys yra skirtas vartoti tik vieną kartą. Flakono turinį reikia apžiūrėti prieš praskiedimą, ar jame nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva (koncentratas infuziniam tirpalui turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas, be matomų dalelių). Jeigu yra matomos kietosios dalelės arba yra pakitusi tirpalo spalva, flakoną reikia išmesti.

Reikia apskaičiuoti ramucirumabo dozę ir kiekį, kurių reikės infuziniam tirpalui paruošti. Flakonuose yra arba 100 mg, arba 500 mg ramucirumabo 10 mg/ml tirpalo pavidalu. Kaip skiediklį galima naudoti tik 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą.

Tuo atveju, kai naudojama užpildyta infuzijų į veną talpyklė

Atsižvelgiant į apskaičiuotąjį ramucirumabo tūrį, reikia ištraukti atitinkamą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį iš užpildytos 250 ml vartojimo į veną talpyklės. Laikantis aseptikos reikalavimų, reikia perkelti apskaičiuotąjį ramucirumabo tūrį į vartojimo į veną talpyklę. Galutinis tirpalo tūris talpyklėje turi būti 250 ml. Talpyklę reikia atsargiai apversti, kad tirpalas tinkamai susimaišytų. Infuzinio tirpalo negalima šaldyti arba kratyti. Negalima skiesti kitais tirpalais arba infuzuoti kartu su kitų elektrolitų arba vaistinių preparatų tirpalais.

Tuo atveju, kai naudojama tuščia infuzijų į veną talpyklė

Laikantis aseptikos reikalavimų, reikia perkelti apskaičiuotąjį ramucirumabo tūrį į tuščią vartojimo į veną talpyklę. Talpyklę reikia papildyti pakankamu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo kiekiu, kad bendras tūris būtų 250 ml. Talpyklę reikia atsargiai apversti, kad tirpalas tinkamai susimaišytų. Infuzinio tirpalo negalima šaldyti arba kratyti. Negalima skiesti kitais tirpalais arba infuzuoti kartu su kitų elektrolitų arba vaistinių preparatų tirpalais.

Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar juose nėra kietųjų dalelių. Jeigu yra matomos kietosios dalelės, infuzinį tirpalą reikia išmesti.

Visą flakone likusį nesuvartotą ramucirumabo kiekį reikia išmesti, nes vaistinio preparato sudėtyje nėra priešmikrobinių konservantų.

Vartoti naudojant infuzijų pompą. Reikia naudoti atskirą infuzijos liniją su baltymus sulaikančiu 0,22 mikronų filtru, o infuzijos pabaigoje liniją reikia praskalauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. gruodžio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2019 m. rugsėjo 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI,
ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
Jungtinės Amerikos Valstijos

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Airija

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madridas
Ispanija

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Prancūzija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ - 10 ml flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cyramza 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
ramucirumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename koncentrato mililitre yra 10 mg ramucirumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino monohidrochloridas, natrio chloridas, glicinas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

100 mg/10 ml

1 flakonas

2 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima kratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/957/001 - 1 flakonas (10 ml)

EU/1/14/957/002 - 2 flakonai (10 ml)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ – 10 ml flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Cyramza 10 mg/ml sterilus koncentratas
ramucirumabas
Praskiedus leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/10 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ - 50 ml flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cyramza 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
ramucirumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename koncentrato mililitre yra 10 mg ramucirumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino monohidrochloridas, natrio chloridas, glicinas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

500 mg/50 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima kratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpsweg 83

3528 BJ Utrecht

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/957/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ – 50 ml flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Cyramza 10 mg/ml sterilus koncentratas
ramucirumabas
Praskiedus leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 mg/50 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Cyramza 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui ramucirumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradedant Jums vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į savo gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cyramza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cyramza
3. Kaip vartoti Cyramza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cyramza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cyramza ir kam jis vartojamas

Cyramza yra vaistas vėžiui gydyti, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos ramucirumabo (monokloninio antikūno). Tai yra ypatingas baltymas, kuris gali atpažinti ir prisijungti prie kito baltymo, aptikto kraujagyslėse ir vadinamo 2 tipo *VEGF* receptoriumi. Šių receptorių reikia naujų kraujagyslių formavimuisi. Kad vėžys augtų, reikia, kad formuotųsi naujos kraujagyslės. Prisijungdamas prie 2 tipo *VEGF* receptorių ir juos blokuodamas vaistas nutraukia vėžio ląstelių aprūpinimą krauju.

Cyramza vartojamas derinyje su paklitakseliu (kitu vaistu vėžiui gydyti), gydant suaugusius žmones, sergančius išplitusiu skrandžio vėžiu (arba stemplės ir skrandžio jungties vėžiu), kurių liga pasunkėjo po gydymo vėžiui gydyti skirtais vaistais.

Cyramza vartojamas gydant suaugusius žmones, sergančius išplitusiu skrandžio vėžiu (arba stemplės ir skrandžio jungties vėžiu), kurių liga pasunkėjo po gydymo vėžiui gydyti skirtais vaistais ir kuriems netinka gydymas Cyramza ir paklitakselio deriniu.

Cyramza vartojamas gydant suaugusius žmones, sergančius išplitusiu gaubtinės ar tiesiosios žarnos (storosios žarnos dalys) vėžiu. Šis vaistas vartojamas kartu su kitais vaistais, kurie vadinami FOLFIRI chemoterapija (jos sudėtyje yra 5-fluorouracilas, folino rūgštis ir irinotekanas).

Cyramza skiriamas kartu su erlotinibu (kitu vaistu vėžiui gydyti) kaip pirmos eilės gydymas gydant suaugusius pacientus, sergančius išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai vėžio ląstelėse yra specifinių epidermio augimo faktoriaus receptoriaus geno pokyčių (mutacijų).

Cyramza vartojamas kartu su docetakseliu (kitu vaistu vėžiui gydyti) gydant suaugusius žmones, sergančius išplitusiu plaučių vėžiu, kurių liga pasunkėjo po gydymo vėžiui gydyti skirtais vaistais.

Cyramza vartojamas gydyti nuo kepenų vėžio, kuris yra išplitęs arba kurio negalima pašalinti atliekant chirurginę operaciją, pacientus kurie anksčiau buvo gydyti kitu vaistu nuo vėžio (sorafenibu) ir kurių kraujyje yra padidėjęs tam tikro baltymo (alfa fetoproteino) lygis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cyramza

Cyramza vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ramucirumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu rentgenologiniu tyrimu įrodyta, kad plaučių navikas turi ertmę ar kiaurymę arba plaučių vėžys yra arti didžiųjų kraujagyslių.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, **prieš** pradėdami vartoti Cyramza, jeigu:

- Jums yra būklė, kuri lemia padidėjusią kraujavimo riziką. Be to, pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kokių nors vaistų, kurie gali didinti kraujavimo riziką arba kurie veikia kraujo gebėjimą krešėti. Tokiais atvejais gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, kad galėtų stebėti kraujavimo riziką;
- sergate kepenų vėžiu ir anksčiau kraujavote iš padidėjusių stemplės venų arba yra padidėjęs kraujospūdis kepenų vartų venoje, kuria kraujas iš žarnyno ir blužnies patenka į kepenis;
- jeigu sergate plaučių vėžiu ir neseniai kraujavote iš plaučių (atkosėjote ryškiai raudono kraujo) arba reguliariai vartojate nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ar vaistų, kurie veikia kraujo gebėjimą krešėti;
- Jūsų kraujospūdis yra didelis. Cyramza gali didinti kraujospūdžio padidėjimo dažnį. Prieš Jums pradėdant vartoti Cyramza, Jūsų gydytojas turės įsitikinti, ar Jūsų kraujospūdis nėra didelis ir ar jis yra kontroliuojamas. Jūsų gydytojas stebės Jūsų kraujospūdį ir, prireikus, keis vaistų, reguliuojančių kraujospūdį, dozes gydymo Cyramza metu. Gali tekti laikinai pertraukti gydymą Cyramza, kol didelis kraujospūdis bus sureguliuotas vaistais, arba visam laikui nutraukti gydymą, jeigu kraujospūdžio nepavyktų tinkamai sureguliuoti;
- jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.
- Jums planuojama atlikti chirurginę operaciją arba jeigu Jums neseniai buvo atlikta chirurginė operacija ir po chirurginės operacijos blogai gyja žaizda. Cyramza gali didinti žaizdos gijimo sutrikimų riziką. Cyramza negalima vartoti mažiausiai 4 savaites prieš planuojamą chirurginę operaciją ir Jūsų gydytojas nuspręs, kada vėl galima atnaujinti gydymą. Jeigu gydymo metu blogai gytų žaizdos, Cyramza vartojimas bus sustabdytas iki tol, kol žaizda pilnai užgis;
- sergate sunkia kepenų liga (ciroze) ir yra susijusių būklių, pavyzdžiui: pernelyg didelis skysčių kaupimasis pilvo ertmėje (ascitas). Jūsų gydytojas aptars su Jumis, ar laukiama gydymo nauda nusveria galimą riziką. Jeigu sergate kepenų vėžiu, Jūsų gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškia sumišimo ir (arba) orientacijos sutrikimo požymių ar simptomų, susijusių su lėtiniu kepenų funkcijos sutrikimu, ir nutrauks gydymą Cyramza, jeigu tokių požymių ar simptomų pasireikštų;
- sergate sunkia inkstų liga. Duomenų apie Cyramza saugumą pacientams, kurių inkstų funkcija yra labai sutrikusi, yra nedaug.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums yra kuri nors iš toliau išvardytų aplinkybių (arba dėl to abejojate) **gydymo Cyramza metu arba bet kuriuo laiku po gydymo:**

- **arterijų užsikimšimas kraujo krešuliais** (arterijų tromboembolijos reiškiniai). Cyramza gali sukelti kraujo krešulių formavimąsi Jūsų arterijose. Dėl kraujo krešulių susiformavimo arterijose gali pasireikšti sunkios būklės, įskaitant širdies priepuolį ar insultą. Širdies priepuolio simptomai gali būti krūtinės skausmas ar sunkumo krūtinėje pojūtis. Insulto simptomai gali būti staigus rankos, kojos ar veido nutirpimas ar silpnumas, sumišimo pojūtis, ap sunkintas gebėjimas kalbėti arba suprasti aplinkinius žmones, staiga atsiradęs vaikščiojimo

sutrikimas arba pusiausvyros ar koordinacijos praradimas, staiga pasireiškęs svaigulys. Jeigu Jūsų arterijose susidarys kraujo krešuliai, Cyramza vartojimas bus nutrauktas visam laikui;

- **žarnos sienelės išopėjimas** (virškinimo trakto prakiurimas). Cyramza gali didinti Jūsų žarnų sienelės išopėjimo riziką. Simptomai yra stiprus pilvo skausmas, vėmimas, karščiavimas ar šaltkrėtis. Jeigu Jūsų žarnų sienelė išopės, Cyramza vartojimas bus nutrauktas visam laikui;
- **sunkus kraujavimas**. Cyramza gali didinti sunkaus kraujavimo riziką. Simptomai gali būti: didelis nuovargis, silpnumas, svaigulys arba Jūsų išmatų spalvos pokyčiai. Jeigu Jums pasireikš sunkus kraujavimas, Cyramza vartojimas bus nutrauktas visam laikui;
- **su infuzija susijusi reakcija**. Gydomo metu gali pasireikšti su infuzija susijusios reakcijos, nes Cyramza yra leidžiamas lašinės infuzijos į veną būdu (žr. 3 skyrių). Gydytojas ir slaugytojas stebės, ar infuzijos metu nepasireiškia šalutinis poveikis. Simptomai gali būti: raumenų tempimo padidėjimas, nugaros skausmas, krūtinės skausmas ir (arba) veržimo pojūtis, šaltkrėtis, staigus veido ir kaklo paraudimas, kvėpavimo sutrikimas, gargimas, rankų ir kojų dilgčiojimo ar nutirpimo pojūtis. Sunkiais atvejais simptomai gali būti kvėpavimo sutrikimas, kurį sukelia kvėpavimo takų susiaurėjimas, dažnesnis širdies plakimas ir didelio silpnumo pojūtis. Jeigu Jums pasireikš sunki su infuzija susijusi reakcija, Cyramza vartojimas bus nutrauktas visam laikui;
- **retas, bet sunkus galvos smegenų sutrikimas**, vadinamas užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromu arba UGES. Cyramza gali didinti šio galvos smegenų sutrikimo pasireiškimo riziką. Galimi jo simptomai yra: priepuoliai (traukuliai), galvos skausmas, pykinimas (šleikštulys), vėmimas, aklumas ar sąmonės pritemimas, susiję arba nesusiję su kraujospūdžio padidėjimu. Pasireiškus tokiai būklei, Cyramza vartojimas turi būti nutrauktas;
- **širdies nepakankamumas**. Cyramza, vartojamas kartu su chemoterapija ar erlotinibu, gali didinti širdies nepakankamumo riziką. Galimi jo simptomai yra silpnumas ir nuovargis, patinimas ir skysčių kaupimasis plaučiuose, o tai gali sukelti dusulį. Jums pasireiškę simptomai bus įvertinti ir gali būti nuspręsta nutraukti Jūsų gydymą Cyramza;
- **nenormalios, į vamzdelius panašios jungtys ar kanalai organizmo viduje** (fistulės). Cyramza gali didinti nenormalių, į vamzdelius panašių jungčių ar kanalų organizmo viduje tarp vidaus organų ir odos ar kitų audinių atsiradimo riziką. Jeigu Jums susiformuos fistulė, Cyramza vartojimas bus nutrauktas visam laikui;
- **nenormalūs šlapimo tyrimo duomenys** (proteinurija). Cyramza gali didinti nenormalios baltymo koncentracijos atsiradimo šlapime arba šios būklės pasunkėjimo riziką. Gali prireikti laikinai pertraukti gydymą Cyramza iki tol, kol baltymo koncentracija šlapime sumažės, ir gydymą atnaujinti, skiriant mažesnę dozę, arba gydymą nutraukti visam laikui, jeigu baltymo koncentracija šlapime pakankamai nesumažėja;
- **burnos uždegimas** (stomatitas). Cyramza, vartojamas kartu su chemoterapija, gali didinti burnos uždegimo atsiradimo riziką. Simptomai gali būti tokie: deginimo pojūtis burnoje, išopėjimas, pūslės arba patinimas. Jūsų gydytojas gali skirti gydymą, kuris padės palengvinti šiuos simptomus;
- **karščiavimas arba infekcinė liga**. Gydomo metu Jūsų kūno temperatūra gali padidėti iki 38 °C ar didesnės (nes Jūsų kraujyje gali būti mažiau nei įprastai baltųjų kraujo ląstelių ir toks poveikis pasireiškia labai dažnai). Simptomai, kurie gali pasireikšti, yra prakaitavimas arba kiti infekcinės ligos požymiai, pavyzdžiui: galvos skausmas, galūnių skausmas arba apetito sumažėjimas. Infekcinė liga (sepsis) gali būti sunki ir kartais dėl jos gali ištikti mirtis;
- **senyvi žmonės, sergantys plaučių vėžiu**. Jūsų gydytojas atidžiai įvertins geriausiai Jums tinkamą gydymą.

Vaikams ir paaugliams

Cyramza negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų pacientams, nes nėra informacijos apie tai, kaip šis vaistas veikia tokio amžiaus pacientus.

Kiti vaistai Cyramza

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus ir vaistažolių preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Turite saugotis, kad nepastotumėte vartodama šį vaistą ir dar bent 3 mėnesius po paskutiniosios Cyramza dozės. Pasitarkite su gydytoju, kokį kontracepcijos metodą Jums geriausia naudoti.

Cyramza slopina naujų kraujagyslių formavimąsi organizme, todėl gali sumažėti pastojimo tikimybė ir galimybė išnešioti kūdikį. Be to, vaistas gali pažeisti Jūsų vaisių. Šio vaisto negalima vartoti nėštumo metu. Jeigu pastojote gydymo Cyramza metu, Jūsų gydytojas aptars su Jumis, ar gydymo nauda Jums yra didesnė už bet kokią galimą riziką Jums ir Jūsų vaisiui.

Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną ir ar gali paveikti žindomą kūdikį. Todėl Jums negalima žindyti kūdikio gydymo Cyramza metu ir dar bent 3 mėnesius po paskutiniosios dozės suvartojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cyramza gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jeigu Jums pasireiškia simptomai, kurie gali paveikti Jūsų gebėjimą sukonzcentruoti dėmesį ir reaguoti, vairuoti ir mechnizmų valdyti negalima tol, kol poveikis nepraeina.

Cyramza sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto 10 ml flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaisto 50 ml flakone yra maždaug 85 mg natrio (pagrindinės sudedamosios valgomosios druskos dalies). Tai atitinka 4 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Cyramza sudėtyje yra polisorbato

Kiekviename šio vaisto 10 ml flakone yra maždaug 1 mg polisorbato 80, o 50 ml flakone – 5 mg polisorbato 80. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jeigu žinote, kad esate kažkam alergiški, apie tai pasakykite savo gydytojui.

3. Kaip vartoti Cyramza

Šį vaistą vėžiui gydyti Jums suleis gydytojas arba slaugytojas.

Dozavimas ir vartojimo dažnis

Reikiamą Cyramza kiekį, kurio reikia ligai gydyti, apskaičiuos Jūsų gydytojas arba ligoninės vaistininkas, atsižvelgdamas į Jūsų kūno masę.

Rekomenduojama Cyramza dozė skrandžio vėžiui, išplitusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiui bei kepenų vėžiui gydyti yra 8 mg kilogramui kūno masės vieną kartą kas 2 savaites.

Rekomenduojama Cyramza dozė plaučių vėžiui gydyti yra 10 mg kilogramui kūno masės vieną kartą kas 2 savaites, kai vartojamas kartu su erlotinibu, arba vieną kartą kas 3 savaites, kai vartojamas kartu su docetakseliu.

Infuzijų skaičius priklausys nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguos į gydymą. Gydytojas tai aptars su Jumis.

Premedikacija

Prieš vartojant Cyramza, Jums gali būti skirti kiti vaistai, kurie mažina su infuzija susijusių reakcijų riziką. Jeigu gydymo Cyramza metu Jums pasireiškia su infuzija susijusi reakcija, prieš visas vėlesnes infuzijas bus atliekama premedikacija.

Dozės keitimas

Kiekvienos infuzijos metu Jūsų gydytojas ar slaugytojas stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis.

Jeigu gydymo metu pasireiškia su infuzija susijusi reakcija, laikas, per kurį suleidžiama infuzija, bus pailgintas likusios šios infuzijos ir visų vėlesnių infuzijų metu.

Gydymo metu bus reguliariai tikrinamas baltymo kiekis Jūsų šlapime. Atsižvelgiant į baltymo kiekį šlapime, Cyramza vartojimas gali būti laikinai nutrauktas. Kai tik baltymo kiekis vėl sumažėja iki tam tikro lygmens, gydymą vėl galima atnaujinti, skiriant mažesnę dozę.

Vartojimo būdas ir metodas

Cyramza yra koncentratas infuziniam tirpalui (dar vadinamas steriliu koncentratu). Ligoninės vaistininkas, slaugytojas arba gydytojas prieš vartojimą praskies flakono turinį 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu. Šis vaistas suleidžiamas infuzijos būdu per lašelinę per maždaug 60 minučių laikotarpį.

Cyramza gydymas bus laikinai pertrauktas, jeigu Jums:

- padidėja kraujospūdis, kol jis sureguliuojamas kraujospūdį mažinančiais vaistais;
- atsiranda žaizdos gijimo sutrikimų, kol žaizda pilnai užgyja;
- ruošiamasi atlikti planinę chirurginę operaciją, likus keturioms savaitėms iki chirurginės operacijos.

Cyramza gydymas bus nutrauktas visam laikui, jeigu Jums:

- susiformuoja kraujo krešuliai arterijose;
- išopėja žarnų sienelę;
- pasireiškia sunkus kraujavimas;
- pasireiškia sunki su infuzija susijusi reakcija;
- labai padidėja kraujospūdis ir jo nepavyksta sureguliuoti vaistais;
- su šlapimu šalinamas tam tikras didesnis kiekis baltymo arba pasireiškia sunki inkstų liga (nefrozinis sindromas);
- susiformuoja nenormalios, į vamzdelį panašios jungtys arba kanalai organizmo viduje tarp vidaus organų ir odos ar kitų audinių (fistulės);
- pasireiškia sumišimas ir (arba) orientacijos sutrikimas, susiję su lėtiniu kepenų funkcijos sutrikimu;
- blogėja inkstų funkcija (kepenų funkcijos nepakankamumo atveju).

Cyramza vartojant derinyje su paklitakseliu ar docetakseliu

Paklitakselis arba docetakselis taip pat yra suleidžiami per lašelinę (infuzijos būdu) į veną per maždaug 60 minučių. Jeigu Cyramza vartojate kartu su paklitakseliu arba docetakseliu tą pačią dieną, Cyramza bus suleistas pirmiau.

Paklitakselio arba docetakselio kiekis, kurį reikia suleisti, priklauso nuo Jūsų kūno paviršiaus ploto. Išmatavęs Jūsų ūgį ir kūno masę, gydytojas arba ligoninės vaistininkas apskaičiuos Jūsų kūno paviršiaus plotą ir apskaičiuos Jums reikiamą dozę.

Rekomenduojama paklitakselio dozė yra 80 mg kiekvienam kvadratiniam metrui (m²) kūno paviršiaus ploto vieną kartą per savaitę tris savaites, po to daroma vienos savaitės pertrauka be gydymo.

Rekomenduojama docetakselio dozė yra 75 mg kiekvienam kūno paviršiaus ploto kvadratiniam metrui (m²) vieną kartą kas tris savaites. Jeigu esate kilę iš Rytų Azijos, Jums gali būti paskirta mažesnė

pradinė 60 mg docetakselio kiekvienam kūno paviršiaus ploto kvadratiniam metrui (m²) dozė vieną kartą kas tris savaites.

Prieš leidžiant kiekvieną paklitakselio infuziją, Jums bus atliekami kraujo tyrimai, norint patikrinti, ar kraujyje užtenka kraujo ląstelių ir ar gerai veikia Jūsų kepenys.

Daugiau informacijos žr. paklitakselio ir docetakselio pakuotės lapelyje.

Cyramza vartojant kartu su FOLFIRI

FOLFIRI chemoterapija yra leidžiama infuzijos į veną būdu po to, kai užbaigiama Cyramza infuzija. Perskaitykite kitų vaistų, kurie vartojami pagal Jūsų gydymo planą, pakuotės lapelius, kad žinotumėte, ar jie Jums tinka. Jeigu abejojate arba yra kokių nors priežasčių, dėl kurių turėtumėte nevartoti šių vaistų, klauskite savo gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Cyramza vartojant kartu su erlotinibu

Perskaitykite erlotinibo pakuotės lapelyje informaciją apie erlotinibą, kad žinotumėte, ar jis Jums tinka. Jeigu abejojate, klauskite savo gydytojo, vaistininko arba slaugytojos, jeigu yra kokių nors priežasčių, dėl kurių negalėtumėte vartoti erlotinibo.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu gydymo Cyramza metu Jums pasireiškia kuris nors toliau išvardytas sunkus šalutinis poveikis (žr. skyrių „**Kas žinotina prieš vartojant Cyramza**“).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- **virškinimo trakto sienelės išopėjimas**, tai yra opos, atsirandančios skrandyje, plonojoje ar storiojoje žarnoje. Simptomai yra sunkus pilvo skausmas, vėmimas, karščiavimas ar šaltkrėtis;
- **sunkus kraujavimas iš žarnyno**, kurio simptomai gali būti labai didelio nuovargio jautimas, silpnumas, svaigulys ar Jūsų išmatų spalvos pokytis;
- **kraujo krešuliai arterijose**. Dėl kraujo krešulių susiformavimo arterijose gali ištikti širdies priepuolis ar insultas. Širdies priepuolio simptomai gali būti krūtinės skausmas ar sunkumas krūtinėje. Insulto simptomai gali būti staigus rankos, kojos ar veido nutirpimas ar silpnumas, sumišimo pojūtis, apsunkintas gebėjimas kalbėti arba suprasti aplinkinius, staiga atsiradęs vaikščiojimo sutrikimas arba pusiausvyros ar koordinacijos praradimas, staiga pasireiškęs svaigulys.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- **galvos smegenų sutrikimas**, vadinamas užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu, kurio simptomai gali būti: priepuoliai (traukuliai), galvos skausmas, pykinimas (šleikštulys), vėmimas, aklumas ar sąmonės pritemimas, susiję arba nesusiję su kraujospūdžio padidėjimu.

Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškė kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nuovargio ar silpnumo pojūtis;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (gali padidėti infekcinės ligos rizika);
- infekcinės ligos;
- viduriavimas;
- plaukų slinkimas;
- kraujavimas iš nosies;
- burnos gleivinės uždegimas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (dėl to gali išblykšti oda);
- rankų, pėdų ir kojų patinimas dėl skysčio kaupimosi;

- sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti padedančių kraujo ląstelių) kiekis;
- pilvo skausmas;
- baltymas šlapime (nenormalūs šlapimo tyrimo duomenys);
- galvos skausmas;
- gleivinės, pavyzdžiui, virškinimo organų arba kvėpavimo takų gleivinės, uždegimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- karščiavimas, susijęs su mažu baltųjų kraujo ląstelių kiekiu;
- mažos baltymo, vadinamo albuminu, koncentracijos kraujyje;
- su infuzija susijusios reakcijos;
- bėrimas;
- rankų ir (arba) pėdų paraudimas, patinimas, nutirpimas ar dilgčiojimas arba skausmas ir (arba) odos lupimasis (vadinamas delnų ir padų sindromu);
- užkimimas;
- kraujavimas iš plaučių;
- maža natrio koncentracija kraujyje (hiponatremija), dėl kurios gali pasireikšti nuovargis ir sumišimas ar raumenų trūkčiojimas;
- kraujavimas iš dantenų;
- sumišimas ir (arba) orientacijos sutrikimas pacientams, kuriems pasireiškia lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas;
- žarnyno nepraeinamumas, kurio simptomai gali būti vidurių užkietėjimas ir pilvo skausmas;
- nepakankama skydliaukės veikla ir dėl to pasireiškiantis nuovargis ar kūno masės didėjimas (hipotirozė);
- nenormalus kraujagyslių vystymasis;
- sunki infekcinė liga (sepsis);
- maža kalio koncentracija kraujyje (hipokalemija), dėl kurios gali pasireikšti raumenų silpnumas, trūkčiojimas ir nenormalus širdies plakimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- širdies sutrikimas, kuriam esant, širdies raumuo neperpumpuoja kraujo taip gerai, kaip turėtų, ir dėl to pasireiškia dusulys bei rankų ir kojų patinimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- nenormalus kraujo krešulių formavimasis smulkiose kraujagyslėse.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).

Cyramza gali sukelti laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčius. Iš pirmiau išvardyto šalutinio poveikio tokie yra: mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis, mažas trombocitų kiekis kraujyje, mažos albumino, kalio ar natrio koncentracijos kraujyje, baltymas šlapime.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cyramza

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės kartono dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Infuzinio tirpalo negalima užšaldyti ar kratyti. Tirpalo vartoti negalima, jeigu jame yra matomų kietųjų dalelių arba yra pakitusi tirpalo spalva.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cyramza sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ramucirumabas. Viename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 10 mg ramucirumabo.
- Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg ramucirumabo.
- Kiekviename 50 ml flakone yra 500 mg ramucirumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra histidinas, histidino monohidrochloridas, natrio chloridas, glicinas (E 640), polisorbato 80 (E 433) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriuje skyrelius „Cyramza sudėtyje yra natrio“ ir „Cyramza sudėtyje yra polisorbato“).

Cyramza išvaizda ir kiekis pakuotėje

Koncentratas infuziniam tirpalui (arba sterilus koncentratas) yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, tiekiamas stiklo flakone, užkimštame gumos kamščiu.

Tiekiamos Cyramza pakuotės

- Vienas 10 ml flakonas.
- Du 10 ml flakonai.
- Vienas 50 ml flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madridas
Ispanija

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Flakonų negalima kratyti.

Infuzinį tirpalą reikia paruošti, laikantis aseptikos reikalavimų, kad būtų užtikrintas paruošto tirpalo sterilumas.

Kiekvieno flakono turinys yra skirtas vartoti tik vieną kartą. Flakono turinį reikia apžiūrėti prieš praskiedimą, ar jame nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva (koncentratas infuziniam tirpalui turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar šiek tiek gelsvas, be matomų dalelių). Jeigu yra matomos kietosios dalelės arba yra pakitusi tirpalo spalva, flakoną reikia išmesti.

Reikia apskaičiuoti ramucirumabo dozę ir kiekį, kurių reikės infuziniam tirpalui paruošti. Flakonuose yra arba 100 mg, arba 500 mg ramucirumabo 10 mg/ml tirpalo pavidalu. Kaip skiediklį galima naudoti tik 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą.

Tuo atveju, kai naudojama užpildyta infuzijų į veną talpyklė

Atsižvelgiant į apskaičiuotąjį ramucirumabo tūrį, reikia ištraukti atitinkamą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį iš užpildytos 250 ml vartojimo į veną talpyklės. Laikantis aseptikos reikalavimų, reikia perkelti apskaičiuotąjį ramucirumabo tūrį į vartojimo į veną talpyklę. Galutinis tirpalo tūris talpyklėje turi būti 250 ml. Talpyklę reikia atsargiai apversti, kad tirpalas tinkamai susimaišytų. Infuzinio tirpalo NEGALIMA ŠALDYTI ARBA KRATYTI. NEGALIMA skiesti kitais tirpalais arba infuzuoti kartu su kitų elektrolitų arba vaistinių preparatų tirpalais.

Tuo atveju, kai naudojama tuščia infuzijų į veną talpyklė

Laikantis aseptikos reikalavimų, reikia perkelti apskaičiuotąjį ramucirumabo tūrį į tuščią vartojimo į veną talpyklę. Talpyklę reikia papildyti pakankamu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo kiekiu, kad bendras tūris būtų 250 ml. Talpyklę reikia atsargiai apversti, kad tirpalas tinkamai susimaišytų. Infuzinio tirpalo NEGALIMA ŠALDYTI ARBA KRATYTI. NEGALIMA skiesti kitais tirpalais arba infuzuoti kartu su kitų elektrolitų arba vaistinių preparatų tirpalais.

Praskiedus ir paruošus, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nevartojamas, už jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, bet paprastai vaistinio preparato negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C-8 °C temperatūroje.

Parenteriniu būdu vartojamus vaistinius preparatus reikia apžiūrėti prieš vartojimą, ar juose nėra kietųjų dalelių. Jeigu yra matomos kietosios dalelės, infuzinį tirpalą reikia išmesti.

Visą flakone likusį nesuvartotą ramucirumabo kiekį reikia išmesti, nes vaistinio preparato sudėtyje nėra priešmikrobinių konservantų.

Vartoti naudojant infuzijų pompą. Reikia naudoti atskirą infuzijos liniją su baltymus sulaikančiu 0,22 mikronų filtru, o infuzijos pabaigoje liniją reikia praskalauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.