

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cyramza 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 10 mg ramucirumab.

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 100 mg ramucirumab.

Hvert 50 ml hetteglass inneholder 500 mg ramucirumab.

Ramucirumab er et humant IgG1 monoklonalt antistoff produsert av murine (NS0) celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert 10 ml hetteglass inneholder ca. 17 mg natrium.

Hvert 50 ml hetteglass inneholder ca. 85 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en klar til lett opaliserende og fargeløs til svakt gul oppløsning, pH 6,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ventrikkelkreft

Cyramza i kombinasjon med paklitaxel er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ventrikkelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- og fluoropyrimidinkjemoterapi (se pkt. 5.1).

Cyramza som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ventrikkelkreft eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med sykdomsprogresjon etter tidligere platina- eller fluoropyrimidinkjemoterapi, der kombinasjon med paklitaxel ikke er egnet (se pkt. 5.1).

Kolorektalkreft

Cyramza i kombinasjon med FOLFIRI (irinotekan, folinsyre og 5-fluorouracil) er indisert til behandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft (mCRC) med sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med bevacizumab, oksaliplatin og et fluoropyrimidin.

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Cyramza i kombinasjon med erlotinib er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft med aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) (se pkt. 5.1).

Cyramza i kombinasjon med docetaxel er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med sykdomsprogresjon etter platinabasert kjemoterapi.

Hepatocellulært karsinom

Cyramza som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert eller inoperabelt hepatocellulært karsinom, med alfaføtoproteinkonsentrasjon (AFP) i serum ≥ 400 ng/ml, og som tidligere er behandlet med sorafenib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med ramucirumab skal igangsettes og overvåkes av leger med erfaring innen onkologi.

Dosering

Ventrikkelkreft og adenokarsinom i gastroøsofageal overgang (GEJ)

Cyramza i kombinasjon med paklitaxel

Den anbefalte dosen av ramucirumab er 8 mg/kg på dag 1 og 15 av en 28-dagers syklus, før infusjon av paklitaxel. Anbefalt dose av paklitaxel er 80 mg/m² administrert som intravenøs infusjon i løpet av ca. 60 minutter på dag 1, 8 og 15 av en 28-dagers syklus. Før hver paklitaxelinfusjon bør det utføres en fullstendig blodtelling samt blodprøve for å evaluere pasientens leverfunksjon. Kriterier som skal oppfylles før hver paklitaxelinfusjon er angitt i tabell 1.

Tabell 1: Kriterier som skal være oppfylt før hver administrasjon av paklitaxel

	Kriterier
Nøytrofile	Dag 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l$ Dag 8 og 15: $\geq 1,0 \times 10^9/l$
Blodplater	Dag 1: $\geq 100 \times 10^9/l$ Dag 8 og 15: $\geq 75 \times 10^9/l$
Bilirubin	$\leq 1,5 \times$ øvre normalverdi (ULN)
Aspartat aminotransferase (ASAT)/Alanin aminotransferase (ALAT)	Ingen levermetastaser: ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ ULN Levermetastaser: ALAT/ASAT $\leq 5 \times$ ULN

Cyramza som monoterapi

Den anbefalte dosen av ramucirumab som monoterapi er 8 mg/kg hver 2. uke.

Kolorektalkreft

Den anbefalte dosen av ramucirumab er 8 mg/kg hver 2. uke som intravenøs infusjon, før administrasjon av FOLFIRI. Før kjemoterapi bør det utføres en fullstendig blodtelling. Kriterier som skal være oppfylt før FOLFIRI administreres er angitt i tabell 2.

Tabell 2: Kriterier som skal være oppfylt før administrasjon av FOLFIRI

	Kriterier
Nøytrofile	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Blodplater	$\geq 100 \times 10^9/l$
Gastrointestinal toksisitet relatert til kjemoterapi	\leq Grad 1 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE])

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Cyramza i kombinasjon med erlotinib til behandling av NSCLC med aktiverende EGFR-mutasjoner

Den anbefalte dosen av ramucirumab i kombinasjon med erlotinib er 10 mg/kg hver 2. uke.

EGFR-mutasjonsstatus bør bestemmes før start av behandlingen med ramucirumab og erlotinib ved bruk av en validert testmetode. Se preparatomtalen for erlotinib for informasjon om dosering og administrasjonsmåte for erlotinib.

Cyramza i kombinasjon med docetaxel til behandling av NSCLC etter platinabasert kjemoterapi Den anbefalte dosen av ramucirumab er 10 mg/kg på dag 1 av en 21-dagers syklus, før infusjon av docetaxel. Den anbefalte dosen av docetaxel er 75 mg/m^2 administrert som intravenøs infusjon i løpet av ca. 60 minutter på dag 1 av en 21-dagers syklus. En redusert startdose av docetaxel på 60 mg/m^2 på dag 1 av en 21-dagers syklus bør vurderes for østasiatiske pasienter. Se preparatomtalen for docetaxel for spesifikke doseringsanbefalinger.

Hepatocellulært karsinom (HCC)

Den anbefalte dosen av ramucirumab som monoterapi er 8 mg/kg hver annen uke.

Test for alfaføtoprotein (AFP) ved hepatocellulært karsinom

Pasienter med HCC bør utvelges basert på serum AFP-konsentrasjon $\geq 400 \text{ ng/ml}$ med en validert AFP-test før behandling med ramucirumab (se pkt. 5.1).

Behandlingsvarighet

Det anbefales å fortsette med behandlingen til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet har oppstått.

Premedisinering

Før infusjon av ramucirumab anbefales premedisinering med en histamin H1-antagonist (f.eks. difenhydramin). Hvis en pasient får infusjonsrelaterte reaksjoner grad 1 eller 2, må premedisinering gis for alle påfølgende infusjoner. Hvis en pasient får infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) grad 1 eller 2 for andre gang, gis deksametason (eller tilsvarende). Deretter, for påfølgende infusjoner, gis

premedisinering med følgende eller tilsvarende legemidler: en intravenøs histamin H1-antagonist (f.eks. difenhydraminhydroklorid), paracetamol og deksametason.

Se preparatomtale for paklitaksel, for komponenter i FOLFIRI og for docetaksel for krav til premedisinering og ytterligere informasjon.

Dosejusteringer for ramucirumab

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonshastigheten av ramucirumab bør reduseres med 50 % i hele infusjonsperioden og for alle påfølgende infusjoner, hvis pasienten opplever grad 1 eller 2 IRR. Ramucirumab bør seponeres umiddelbart og permanent hvis grad 3 eller 4 IRR oppstår (se pkt. 4.4).

Hypertensjon

Pasientens blodtrykk bør måles før hver administrasjon av ramucirumab og behandles som klinisk indisert. Ved alvorlig hypertensjon bør behandlingen med ramucirumab seponeres midlertidig, inntil hypertensjonen er kontrollert ved medisinsk behandling. Dersom det foreligger klinisk signifikant hypertensjon som ikke kan kontrolleres trygt med antihypertensiv behandling, bør behandling med ramucirumab seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Proteinuri

Pasienter bør monitoreres for utvikling eller forverring av proteinuri under behandling med ramucirumab. Hvis protein i urinen måles til $\geq 2+$ med urinstiks, bør en 24 timers urinsamling utføres. Ramucirumabbehandling bør seponeres midlertidig hvis proteinnivået i urinen er ≥ 2 g/24 timer. Når proteinnivået i urinen går tilbake til < 2 g/24 timer, bør behandlingen gjenopptas med redusert dosenivå (se tabell 3). En ekstra dosereduksjon (se tabell 3) anbefales hvis proteinnivå i urinen ≥ 2 g/24 timer gjentar seg.

Behandlingen med ramucirumab bør seponeres permanent, dersom proteinnivå i urinen er > 3 g/24 timer eller dersom nefrotisk syndrom oppstår.

Tabell 3: Dosereduksjoner av ramucirumab ved proteinuri

Oppstartsdose med ramucirumab	Første dosereduksjon til	Andre dosereduksjon til
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Elektiv kirurgi eller svekket sårheling

Behandlingen med ramucirumab bør seponeres midlertidig i minst fire uker før elektiv kirurgi. Dersom det er komplikasjoner ved sårheling, bør ramucirumabbehandling seponeres midlertidig inntil såret er helt grodd (se pkt. 4.4).

Permanent seponering

Ramucirumabbehandling bør seponeres permanent ved:
Alvorlige, arterielle tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.4).
Gastrointestinale perforasjoner (se pkt. 4.4).
Alvorlig blødning: NCI CTCAE-blødninger grad 3 eller 4 (se pkt. 4.4).
Spontan utvikling av fistel (se pkt. 4.4).
Leverencefalopati eller hepatorenalt syndrom (se pkt. 4.4).

Dosejusteringer av paklitaksel

Dosereduksjon av paklitaksel kan være aktuelt, basert på graden av toksisitet som pasienten opplever. Ved NCI CTCAE grad 4 hematologisk toksisitet eller grad 3 paklitakselrelatert, ikke-hematologisk

toksisitet anbefales det å redusere paklitakseldosen med 10 mg/m² for alle påfølgende sykluser. En ekstra reduksjon på 10 mg/m² anbefales hvis de toksiske effektene vedvarer eller oppstår på nytt.

Dosejusteringer av FOLFIRI

Det kan gjøres dosereduksjoner av de individuelle komponentene i FOLFIRI ved spesifikk toksisitet. Dosejusteringer av hver komponent i FOLFIRI bør gjøres uavhengig, og er angitt i tabell 4. Tabell 5 angir detaljer for doseutsettelse eller dosereduksjoner for komponentene i FOLFIRI ved neste syklus basert på den høyeste graden av spesifikke bivirkninger.

Tabell 4: Dosereduksjoner av FOLFIRI

FOLFIRI komponent ^a	Dosenivå			
	Oppstartsdose	-1	-2	-3
Irinotekan	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU bolus	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU infusjon	2400 mg/m ² i løpet av 46-48 timer	2000 mg/m ² i løpet av 46-48 timer	1600 mg/m ² i løpet av 46-48 timer	1200 mg/m ² i løpet av 46-48 timer

^a5-FU = 5-fluorouracil.

Tabell 5: Dosejusteringer av FOLFIRI-komponenter ved spesifikke bivirkninger

Bivirkning	NCI CTCAE grad	Dosejustering på dag 1 av syklusen etter oppstått bivirkning	
Diaré	2	Dersom diaréen er bedret til grad ≤ 1 , reduser 5-FU med 1 dosenivå. Ved tilbakevendende grad 2 diaré, reduser 5-FU og irinotekan med 1 dosenivå.	
	3	Dersom diaréen er bedret til grad ≤ 1 , reduser 5-FU og irinotekan med 1 dosenivå.	
	4	Dersom diaréen er bedret til grad ≤ 1 , reduser 5-FU og irinotekan med 2 dosenivåer. Dersom grad 4 diaré ikke bedres til grad ≤ 1 , utsettes 5-FU og irinotekan i høyst 28* dager inntil bedring til grad ≤ 1 .	
Nøytropeni eller trombocytopeni		<u>Hematologiske kriterier i tabell 2 er oppfylt</u>	<u>Hematologiske kriterier i tabell 2 er ikke oppfylt</u>
	2	Ingen dosejusteringer.	Reduser 5-FU og irinotekan med 1 dosenivå.
	3	Reduser 5-FU og irinotekan med 1 dosenivå.	5-FU og irinotekan utsettes i høyst 28* dager inntil bedring til grad ≤ 1 , reduser deretter 5-FU og irinotekan med 1 dosenivå.
	4	Reduser 5-FU og irinotekan med 2 dosenivåer.	5-FU og irinotekan utsettes i høyst 28* dager inntil bedring til grad ≤ 1 , reduser deretter 5-FU og irinotekan med 2 dosenivåer
Stomatitt/mukositt	2	Dersom stomatitt/mukositt er bedret til grad ≤ 1 , reduser 5-FU med 1 dosenivå. Ved tilbakevendende grad 2 stomatitt, reduser 5-FU med 2 dosenivåer.	
	3	Dersom stomatitt/mukositt er bedret til grad ≤ 1 , reduser 5-FU med 1 dosenivå. Dersom grad 3 mukositt/stomatitt ikke bedres til grad ≤ 1 , utsettes 5-FU i høyst 28* dager inntil bedring til grad ≤ 1 , reduser deretter 5-FU med 2 dosenivåer.	
	4	5-FU utsettes i høyst 28* dager inntil bedring til grad ≤ 1 , reduser deretter 5-FU med 2 dosenivåer.	
Febril nøytropeni		<u>Hematologiske kriterier i tabell 2 er oppnådd og feber har opphørt</u>	<u>Hematologiske kriterier i tabell 2 er ikke oppnådd og feber har opphørt</u>
		Reduser 5-FU og irinotekan med 2 dosenivåer.	5-FU og irinotekan utsettes i høyst 28* dager inntil bedring til grad ≤ 1 , reduser deretter 5-FU og irinotekan med 2 dosenivåer. Vurder bruk av kolonistimulerende faktor før neste syklus.

*Tidsperioden på 28 dager starter på dag 1 i syklusen etter oppstått bivirkning.

Dosejusteringer av docetaxel

Dosereduksjon av docetaxel kan være aktuelt basert på graden av toksisitet som pasienten opplever. Pasienter som opplever enten febril nøytropeni, nøytrofile < 500 celler/mm³ i mer enn 1 uke, alvorlige

eller kumulative hudreaksjoner eller grad 3 eller 4 ikke-hematologisk toksisitet under behandling med docetaxsel, bør avbryte behandlingen inntil toksisiteten opphører. Det anbefales å redusere docetakseldosen med 10 mg/m² for alle påfølgende sykluser. En ekstra reduksjon på 15 mg/m² anbefales hvis de toksiske effektene vedvarer eller oppstår på nytt; hos østasiater med startdose 60 mg/m² bør docetaxselbehandlingen i slike tilfeller seponeres (se dosering).

Spesielle populasjoner

Eldre

Fra de pivotale studiene foreligger begrensede data for at pasienter som er 65 år eller eldre har økt risiko for bivirkninger, sammenlignet med pasienter yngre enn 65 år. Ingen dosereduksjon anbefales (se pkt. 4.4 og 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført noen formelle studier med Cyramza hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Kliniske data tyder på at det ikke er nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Ingen dosereduksjon anbefales.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført formelle studier med Cyramza hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Kliniske data tyder på at det ikke er nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ingen data vedrørende administrasjon av ramucirumab hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Ingen dosereduksjon anbefales.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Cyramza hos barn og ungdom (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Nåværende tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. På grunn av begrenset data, kan ingen doseringsanbefalinger gis. .

Det er ikke relevant å bruke ramucirumab i den pediatriske populasjonen ved indikasjonene avansert ventrikkelkreft, gastroøsofageal adenokarsinom, adenokarsinom i tykktarm og rektum, lungekarsinom og hepatocellulært karsinom.

Administrasjonsmåte

Cyramza er til intravenøs bruk. Etter fortykning administreres Cyramza som en intravenøs infusjon i løpet av ca. 60 minutter. Det skal ikke gis som en intravenøs bolus eller "push". Den maksimale infusjonshastigheten på 25 mg/minutt bør ikke overskrides for å oppnå en ønsket infusjonsvarighet på ca. 60 minutter. I stedet bør infusjonsvarigheten økes. Under infusjonen bør pasienten overvåkes for tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4) og det bør forsikres at hensiktsmessig gjenopplivingsutstyr er tilgjengelig.

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ramucirumab er kontraindisert hos pasienter med NSCLC i tilfeller med tumorkavitasjon eller hvor tumor involverer større blodkar (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres

Arterielle tromboemboliske hendelser

Alvorlige, noen ganger dødelige, arterielle tromboemboliske hendelser (ATE) inkludert hjerteinfarkt, hjertestans, cerebrovaskulær sykdom og cerebral iskemi har blitt rapportert i kliniske studier. Ramucirumab skal seponeres permanent hos pasienter som opplever en alvorlig ATE (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale perforasjoner

Ramucirumab er en antiangiogen behandling og kan øke risikoen for gastrointestinale perforeringer. Tilfeller av gastrointestinal perforasjon er rapportert hos pasienter behandlet med ramucirumab. Ramucirumab skal seponeres permanent hos pasienter som opplever gastrointestinale perforasjoner (se pkt. 4.2).

Alvorlig blødning

Ramucirumab er en antiangiogen behandling og kan øke risikoen for alvorlig blødning. Ramucirumab skal seponeres permanent hos pasienter som opplever blødninger av grad 3 eller 4 (se pkt. 4.2). Blodverdier og koagulasjonsparametre bør overvåkes hos pasienter med tilstander som disponerer for blødning, og hos pasienter som er behandlet med antikoagulantia eller andre legemidler som øker risikoen for blødning. For pasienter med hepatocellulært karsinom og påvist portal hypertensjon eller tidligere øsofageal variceal blødning, skal screening for-, og behandling av øsofageale varicer gjennomføres i henhold til lokale standarder før behandling med ramucirumab startes.

Hos pasienter med ventrikkelkreft som ble behandlet med ramucirumab i kombinasjon med paklitaxel, og hos pasienter med mCRC som ble behandlet med ramucirumab i kombinasjon med FOLFIRI, ble det rapportert om alvorlig gastrointestinal blødning, inkludert fatale hendelser.

Pulmonal blødning ved NSCLC

Pasienter med plateepitelhistologi har høyere risiko for å utvikle alvorlig pulmonal blødning. Det ble imidlertid ikke sett økt forekomst av grad 5 pulmonal blødning hos ramucirumabbehandlede pasienter med plateepitelhistologi i REVEL. NSCLC-pasienter som nylig hadde hatt pulmonal blødning (> 2,5 ml eller lyst rødt blod), samt pasienter med tegn på baseline tumorkavitasjon, uavhengig av histologi, eller pasienter med tumor som involverer større blodkar ble ekskludert fra kliniske studier (se pkt. 4.3). Pasientene som fikk noen form for terapeutisk antikoagulasjonsbehandling ble ekskludert fra REVEL NSCLC-studien og pasienter som fikk kronisk behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler eller blodplatehemmere ble ekskludert fra REVEL og RELAY NSCLC-studien. Acetylsalisylsyre i doser opp til 325 mg/dag var tillatt (se pkt 5.1).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner ble rapportert i kliniske studier med ramucirumab. Flertallet av hendelsene inntraff under eller etter første eller andre infusjon med ramucirumab. Pasienter bør overvåkes for tegn på hypersensitivitet under infusjonen. Symptomer omfattet rigor/skjelvinger, ryggmerter/spasmer, brystmerter og/eller press i brystet, frysninger, rødme, dyspné, tungpustethet, hypoksi, og parestesi. I alvorlige tilfeller inkluderer symptomene bronkospasme, supraventrikulær takykardi og hypotensjon. Ramucirumab bør seponeres umiddelbart og permanent hos pasienter som opplever grad 3 eller 4 IRR (se pkt. 4.2).

Hypertensjon

En økt forekomst av alvorlig hypertensjon ble rapportert hos pasienter som fikk ramucirumab sammenlignet med placebo. I de fleste tilfeller ble hypertensjonen behandlet ved bruk av standard antihypertensiv behandling. Pasienter med ukontrollert hypertensjon ble ekskludert fra studiene: Ramucirumabbehandling skal ikke startes hos slike pasienter før, og uten at, deres allerede eksisterende hypertensjon er under kontroll. Hos pasienter som behandles med ramucirumab bør blodtrykket monitoreres. Ramucirumab bør seponeres midlertidig ved alvorlig hypertensjon inntil

tilstanden er under kontroll med medisinsk behandling. Ramucirumab bør seponeres permanent hvis hypertensjon ikke kan kontrolleres med antihypertensiv behandling (se pkt. 4.2).

Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom

Tilfeller av posterior reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES), inkludert fatale tilfeller, er rapportert sjelden hos pasienter som får ramucirumab. PRES-symptomer kan være kramper, hodepine, kvalme/oppkast, blindhet eller endret bevissthet, forbundet med eller ikke forbundet med hypertensjon. Diagnosen PRES kan bekreftes ved hjernescanning (f.eks. magnettomografi, MR). Ramucirumab seponeres hos pasienter som opplever PRES. Sikkerhet ved gjenopptak av behandling med ramucirumab hos pasienter som utvikler PRES og restituerer er ikke kjent.

Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med Cyramza må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

Svekket sårheling

Virkingen av ramucirumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlige sår eller sår som ikke leges. I en studie utført på dyr ble sårhelingen ikke svekket av ramucirumab. Da ramucirumab er en antiangiogen behandling og potensielt kan påvirke sårhelingen, bør imidlertid behandlingen med ramucirumab holdes tilbake i minst fire uker før planlagt kirurgi. Beslutningen om å gjenoppta ramucirumabbehandlingen etter et kirurgisk inngrep bør være basert på klinisk vurdering av tilstrekkelig sårheling.

Hvis en pasient får komplikasjoner med sårhelingen under behandlingen, bør ramucirumab seponeres til såret er helt grodd (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ramucirumab bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig levercirrhose (Child-Pugh B eller C), cirrhose med hepatisk encefalopati, klinisk signifikant væskeansamling i bukhulen på grunn av cirrhose eller hepatorenalt syndrom. Det foreligger tilgjengelig svært begrensede effekt- og sikkerhetsdata hos disse pasientene. Ramucirumab bør kun brukes hos disse pasientene dersom de potensielle fordelene ved behandlingen anses å oppveie den potensielle risikoen for progressiv leversvikt.

For HCC pasienter er leverencefalopati rapportert oftere hos ramucirumabbehandlede pasienter sammenlignet med placebobehandlede pasienter (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes med hensyn til kliniske tegn og symptomer på leverencefalopati. Ramucirumab skal seponeres permanent ved leverencefalopati eller hepatorenalt syndrom (se pkt. 4.2).

Hjertesvikt

I samlede data fra kliniske studier med ramucirumab ble hjertesvikt rapportert med en numerisk høyere forekomst hos pasienter som fikk ramucirumab i kombinasjon med forskjellige typer kjemoterapiregimer, eller erlotinib, sammenlignet med kjemoterapi eller erlotinib alene. Økt forekomst ble ikke observert hos pasienter i kliniske studier som fikk ramucirumab alene sammenlignet med placebo. Etter markedsføring har hjertesvikt blitt observert for ramucirumab, hovedsaklig i kombinasjon med paklitaxel. Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hjertesvikt under behandlingen, og stans av behandlingen bør vurderes dersom det utvikles kliniske tegn og symptomer på hjertesvikt. Se pkt 4.8.

Fistel

Pasienter kan ha økt risiko for utvikling av fistel når de behandles med Cyramza. Ramucirumab-behandlingen bør seponeres hos pasienter som utvikler fistel (se pkt. 4.2).

Proteinuri

En økt forekomst av proteinuri ble rapportert hos pasienter som fikk ramucirumab sammenlignet med de som fikk placebo. Pasienter bør følges nøye for utvikling eller forverring av proteinuri under ramucirumabbehandling. Dersom urinstiks viser urinprotein $\geq 2+$, bør en 24 timers urinsamling

utføres. Ramucirumabbehandling bør seponeres midlertidig dersom urinproteinnivået er ≥ 2 g/24 timer. Når urinproteinnivået er tilbake til < 2 g/24 timer, bør behandlingen gjenopptas med en redusert dose. En ytterligere dosereduksjon anbefales hvis urinprotein ≥ 2 g/24 timer inntreffer igjen. Ramucirumabbehandling bør avsluttes permanent dersom urinproteinnivået er > 3 g/24 timer eller ved nefrotisk syndrom (se pkt. 4.2).

Stomatitt

En økning i forekomsten av stomatitt ble rapportert hos pasienter som fikk ramucirumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med pasienter som fikk behandling med placebo og kjemoterapi. Dersom stomatitt oppstår bør symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

Nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger begrensede tilgjengelige sikkerhetsdata hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15 til 29 ml/min) som ble behandlet med ramucirumab (se pkt. 4.2 og 5.2).

Eldre med NSCLC

Det er sett en trend i retning av mindre effekt med økende alder hos pasienter som fikk ramucirumab pluss docetaxel til behandling av avansert NSCLC med sykdomsprogresjon etter platinabasert kjemoterapi (se pkt 5.1). Komorbiditet forbundet med stigende alder, funksjonsnivå og sannsynlig tolerabilitet for kjemoterapi bør derfor vurderes nøye før oppstart av behandling hos eldre (se pkt. 4.2 og 5.1).

Ved ramucirumab brukt i kombinasjon med erlotinib til førstelinjebehandling av NSCLC med aktiverende EGFR-mutasjoner, opplevde pasienter fra 70 år og eldre en høyere forekomst av grad ≥ 3 bivirkninger og alvorlige bivirkninger av alle grader sammenlignet med pasienter under 70 år.

Kontrollert natriumdiett

Hvert 10 ml hetteglass inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som «natriumfritt». Hvert 50 ml hetteglass inneholder ca. 85 mg natrium. Dette tilsvarer ca. 4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen legemiddelinteraksjoner ble observert mellom ramucirumab og paklitaxel. Farmakokinetikken til paklitaxel ble ikke påvirket ved samtidig administrasjon med ramucirumab, og farmakokinetikken til ramucirumab ble ikke påvirket ved samtidig administrasjon med paklitaxel. Farmakokinetikken til irinotekan og dens aktive metabolitt SN-38 ble ikke påvirket ved samtidig administrasjon med ramucirumab. Farmakokinetikken til docetaxel eller erlotinib ble ikke påvirket ved samtidig administrasjon med ramucirumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/prevensjon hos kvinner

Kvinner som kan bli gravide bør rådes til å unngå å bli gravide mens de behandles med Cyramza, og bør informeres om den potensielle faren for graviditeten og for fosteret. Kvinner som kan bli gravide bør bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter siste dose av behandlingen med ramucirumab.

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av ramucirumab hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Ettersom angiogenese er avgjørende i forhold til å opprettholde graviditeten og til fosterutvikling kan hemming av angiogenese, som følge av administrasjon av ramucirumab, medføre skadelige effekter på graviditetsforløpet og/eller på fosteret. Cyramza bør bare brukes hvis den potensielle fordelen for moren oppveier potensiell risiko under graviditet. Hvis pasienten blir gravid mens ramucirumabbehandlingen pågår, bør hun informeres om den potensielle risikoen for at graviditeten ikke opprettholdes og risikoen for fosteret. Cyramza er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om ramucirumab utskilles i morsmelk hos mennesker. Utskillelse i melk og oral absorpsjon forventes å være lav. Amming bør avbrytes under behandling med Cyramza og i minst 3 måneder etter siste dose, da det ikke kan utelukkkes risiko hos nyfødte/spedbarn som ammes.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av ramucirumab på fertilitet hos mennesker. Basert på dyrestudier er det sannsynlig at kvinners fertilitet blir svekket under behandling med ramucirumab (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cyramza har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis pasienter opplever symptomer som påvirker deres evne til å konsentrere seg og reagere, anbefales det at de ikke kjører bil eller bruker maskiner inntil effekten avtar.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkningene forbundet med ramucirumabbehandling (som monoterapi eller i kombinasjon med cytostatika) var:

- Gastrointestinal perforasjon (se pkt. 4.4)
- Alvorlig gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4)
- Arterielle tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.4)
- Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom (se pkt. 4.4)

De vanligste bivirkningene observert hos pasienter behandlet med ramucirumab som monoterapi er: perifere ødemer, hypertensjon, diaré, abdominalsmerter, hodepine, proteinuri og trombocytopeni.

De vanligste bivirkningene observert hos pasienter behandlet med ramucirumab i kombinasjon med kjemoterapi er: fatigue/asteni, nøyotropeni, diaré, epistakse og stomatitt.

De vanligste bivirkningene observert hos pasienter behandlet med ramucirumab i kombinasjon med erlotinib er: infeksjon, diaré, hypertensjon, stomatitt, proteinuri, alopesi og epistakse.

Bivirkninger i tabellform

Tabell 6 og 7 lister opp bivirkningene fra placebokontrollerte fase-3 kliniske studier forbundet med ramucirumab enten som monoterapi ved ventrikkeltkreft og HCC, eller i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer eller erlotinib ved ventrikkeltkreft, mCRC og NSCLC. Bivirkninger er listet opp nedenfor etter MedDRA organklassesystem. Følgende termer er brukt til klassifisering av frekvens i bivirkningstabellen:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6: Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med ramucirumab som monoterapi i kliniske fase-3 studier (REGARD-, REACH-2- og REACH-pasienter med alfaføtoprotein ≥ 400 ng/ml)

Organklassesystem (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni ^a	Nøytropeni ^a	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypokalemi ^{a,b} Hyponatremi ^a Hypoalbuminemi ^a	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Leverencefalopati ^c	
Karsykdommer	Hypertensjon ^{a,d}	Arterielle tromboemboliske hendelser ^a	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Epistakse	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal-smerte ^{a,c} Diaré	Intestinal obstruksjon ^a	Gastrointestinal perforasjon ^a
Hud- og underhudssykdommer		Utslett ^a	
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri ^{a,f}		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifere ødemer	Infusjonsrelatete reaksjoner ^a	

^a Termene representerer en gruppe hendelser som beskriver et medisinsk konsept, heller enn en enkelthendelse eller foretrukket term.

^b Inkluderer hypokalemi og redusert kalium i blodet.

^c Basert på studiene REACH-2 og REACH (ramucirumab som monoterapi ved HCC). Inkluderer leverencefalopati og leverkoma.

^d Inkluderer: blodtrykksøkning og hypertensjon.

^e Inkluderer: abdominalsmerte, nedre abdominalsmerte, øvre abdominalsmerte og leversmerte.

^f Inkluderer: ett tilfelle av nefrotisk syndrom

Tabell 7: Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med ramucirumab i kombinasjon med kjemoterapi eller erlotinib i kliniske fase-3 studier (RAINBOW, REVEL, RAISE and RELAY)

Organklassesystem (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksjoner og parasittære sykdommer	Infeksjoner ^{j,k}	Sepsis ^{a,b}	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni ^a Leukopeni ^{a,c} Trombocytopeni ^a Anemi ^j	Febril nøytropeni ^d	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypoalbuminemi ^a Hyponatremi ^a	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ^j		
Hjertesykdommer			Hjertesvikt
Karsykdommer	Hypertensjon ^{a,e}		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse	Pulmonal blødning ^{i,l}	
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt Diaré	Gastrointestinal blødning ^{a,f} Gastrointestinal perforasjon ^a Gingivalblødning ^j	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi ^j	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom ^g	
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri ^{a,h}		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue ^{a,l} Slimhinneinflammasjon ^d Perifere ødemer		

^a Termene representerer en gruppe hendelser som beskriver et medisinsk konsept, heller enn en enkelthendelse eller foretrukket term.

^b Basert på studien RAINBOW (ramucirumab pluss paklitaksel).

^c Basert på studien RAINBOW (ramucirumab pluss paklitaksel). Inkluderer: leukopeni og redusert antall hvite blodceller.

^d Basert på studien REVEL (ramucirumab pluss docetaksel).

^e Inkluderer: forhøyet blodtrykk, hypertensjon og hypertensiv kardiomyopati.

^f Basert på studien RAINBOW (ramucirumab pluss paklitaksel) og studien RAISE (ramucirumab pluss FOLFIRI). Inkluderer: analblødning, blodig diaré, ventrikkelblødning, gastrointestinal blødning, hematemese, hematokezia, hemoroidal blødning, Mallory-Weiss syndrom, melena, øsofageal blødning, rektalblødning og øvre gastrointestinal blødning.

^g Basert på studien RAISE (ramucirumab pluss FOLFIRI).

^h Inkluderer tilfeller av nefrotisk syndrom.

ⁱ Basert på studien RAINBOW (ramucirumab pluss paklitaksel) og studien REVEL (ramucirumab pluss docetaksel). Inkluderer: fatigue og asteni.

^j Basert på studien RELAY (ramucirumab pluss erlotinib).

^k Infeksjoner inkluderer alle foretrukne termer som er del av organklassesystemet Infeksjoner og parasittære sykdommer. De mest vanlige (≥ 1 %) grad ≥ 3 infeksjonene inkluderer pneumoni, cellulitt, paronyki, hudinfeksjon og urinveisinfeksjon.

^l Inkluderer hemoptyse, laryngeal blødning, hemothorax (en fatal hendelse ble observert) og pulmonal blødning.

Klinisk relevante reaksjoner (inkluderer grad ≥ 3) forbundet med antiangiogen behandling observert hos pasienter behandlet med ramucirumab i de kliniske studiene var: gastrointestinale perforasjoner, infusjonsrelaterte reaksjoner og proteinuri (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kolorektalkreft

Ramucirumab i kombinasjon med FOLFIRI

I RAISE-studien, hos pasienter med mCRC behandlet med ramucirumab og FOLFIRI, var proteinuri (1,5 %) den vanligste (≥ 1 %) bivirkningen som førte til seponering av ramucirumab. De vanligste (≥ 1 %) bivirkningene som førte til seponering av en eller flere av komponentene i FOLFIRI var: nøytropeni (12,5 %), trombocytopeni (4,2 %), diaré (2,3 %) og stomatitt (2,3 %). Komponenten i FOLFIRI som oftest ble seponert var bolus 5-FU.

Bivirkninger fra andre kilder

Tabell 8: Bivirkninger forbundet med ramucirumab rapportert i kliniske studier og via bivirkningsrapportering etter markedsføring

Organklasser (MedDRA)	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	Hemangiom			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombotisk mikroangiopati	
Endokrine sykdommer	Hypotyreoidisme			
Nevrologiske sykdommer			Posterior reversibelt encefalopatisk syndrom	
Hjertesykdommer				Hjertesvikt ^a
Karsykdommer				Aneurismer og arteriedisseksjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dysfoni			

^a Etter markedsføring har hjertesvikt blitt observert for ramucirumab, hovedsakelig i kombinasjon med paklitaxel. Se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

Pediatrik populasjon

Ingen nye sikkerhetshensyn ble identifisert basert på det begrensede antall pediatriske pasienter som ble behandlet med ramucirumab monoterapi i studien I4T-MC-JVDA (se pkt. 5.1). Én pasient i denne studien fikk progressiv utvidelse av distal femoral vekstplate. Betydningen av dette funnet på vekst er ikke kjent.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen data om overdosering hos mennesker. Cyramza er blitt administrert opptil 10 mg/kg annenhver uke i en fase 1-studie, uten å nå en maksimal tolererbar dose. Ved overdose bør det gis støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, VEGF/VEGFR (vaskulær endotelial vekstfaktor)-hemmere, ATC-kode: L01F G02

Virkningsmekanisme

Vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF)-reseptor 2 er en viktig mediator for VEGF-indusert angiogenese. Ramucirumab er et humant reseptor-målrettet antistoff, som spesifikt binder VEGF-reseptor 2 og blokkerer binding av VEGF-A, VEGF-C og VEGF-D. Dette fører til at ramucirumab hemmer ligandstimulert aktivering av VEGF-reseptor 2 og nedstrøms signalkomponenter, inkludert p44/p42 mitogenaktiverte proteinkinaser, noe som nøytraliserer ligandindusert proliferasjon og migrering av humane endotelceller.

Klinisk effekt og sikkerhet

Ventrikkelkreft

RAINBOW

RAINBOW, en global, randomisert, dobbeltblindet studie med Cyramza pluss paklitaksel mot placebo pluss paklitaksel, ble gjennomført hos 665 pasienter med lokalresidiverende og inoperabel eller metastaserende ventrikkelkreft, eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang [GEJ]) etter kjemoterapi innholdende platina og fluoropyrimidin, med eller uten antracyklin. Det primære endepunktet var total overlevelse (OS) og de sekundære endepunkter inkluderte progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate (ORR). Pasientene måtte ha hatt sykdomsprogresjon under eller innen 4 måneder etter siste dose av førstelinjebehandling og med ECOG performance status (PS) 0-1. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til å motta Cyramza og paklitaksel (n=330) eller placebo og paklitaksel (n=335). Randomisering ble stratifisert etter geografisk område, tid til progresjon fra start av førstelinjebehandling (< 6 måneder versus ≥ 6 måneder) og målbar sykdom. Cyramza 8 mg/kg eller placebo ble gitt som intravenøs infusjon hver 2. uke (på dag 1 og 15) av en 28-dagers syklus. Paklitaksel 80 mg/m² ble gitt som en intravenøs infusjon på dag 1, 8, og 15 i hver syklus på 28 dager.

Et flertall (75 %) av pasientene som ble randomisert i studien hadde tidligere fått kombinasjonsbehandling med platina og fluoropyrimidin uten antracyklin. De resterende (25 %) hadde tidligere fått kombinasjonsbehandling med platina og fluoropyrimidin med antracyklin. 2/3 av pasientene (66,8 %) opplevde sykdomsprogresjon mens de fortsatt var under førstelinjebehandling. Pasientdemografi og sykdoms karakteristikk var vanligvis balansert mellom behandlingsgrupper ved utgangspunktet: median alderen var 61 år, 71 % av pasientene var menn, 61 % var kaukasiske, 35 % asiatiske, ECOG PS var 0 hos 39 % av pasientene, 1 hos 61 % av pasientene, 81 % av pasientene hadde målbar sykdom og 79 % hadde ventrikkelkreft, 21 % hadde GEJ adenokarsinom. Flertallet av pasientene (76 %) opplevde sykdomsprogresjon innen 6 måneder fra starten av førstelinjebehandlingen. Hos pasienter som ble behandlet med Cyramza og paklitaksel var median behandlingsvarighet 19 uker, og hos pasienter behandlet med placebo og paklitaksel var median behandlingsvarighet 12 uker. Median relativ doseintensitet av Cyramza var 98,6 % og for placebo 99,6 %. Median relativ doseintensitet av paklitaksel var 87,7 % hos behandlingsgruppen med Cyramza og paklitaksel, og 93,2 % hos behandlingsgruppen med placebo og paklitaksel. En tilsvarende andel av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger: 12 % av pasientene behandlet med Cyramza og paklitaksel, sammenlignet med 11 % av pasientene som ble behandlet med placebo og

paklitaksel. Systemisk kreftbehandling etter seponering ble gitt til 47,9 % av pasientene som fikk Cyramza og paklitaksel, og 46,0 % av pasientene som fikk placebo og paklitaksel.

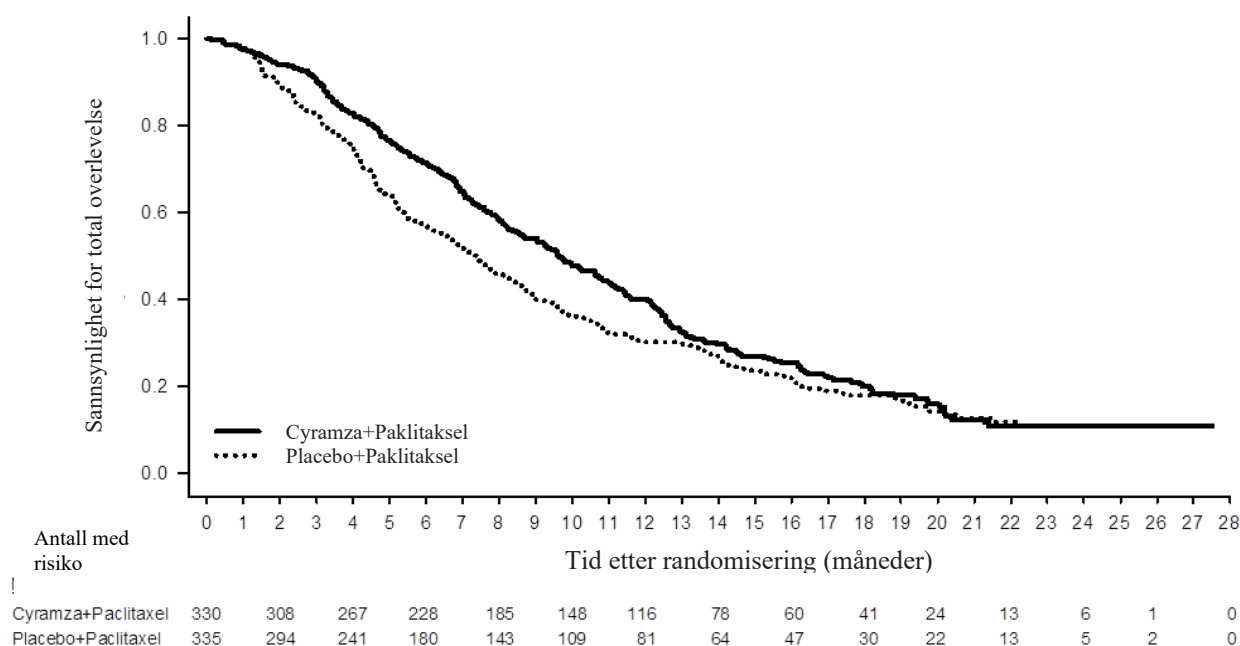
Total overlevelse var statistisk signifikant forbedret hos pasienter som fikk Cyramza og paklitaksel sammenlignet med de som fikk placebo og paklitaksel (HR 0,807, 95 % KI 0,678 til 0,962, p=0,0169). Det var en økning i median overlevelse på 2,3 måneder i favør av behandlingsgruppen med Cyramza og paklitaksel: 9,63 måneder i behandlingsgruppen med Cyramza og paklitaksel, og 7,36 måneder i behandlingsgruppen med placebo og paklitaksel. Progresjonsfri overlevelse var statistisk signifikant bedre hos pasienter som fikk Cyramza og paklitaksel sammenlignet med de som fikk placebo og paklitaksel (HR 0,635, 95 % KI 0,536 til 0,752, p < 0,0001). Det var en økning i median PFS på 1,5 måneder i favør av behandlingsgruppen med Cyramza og paklitaksel: 4,4 måneder i behandlingsgruppen med Cyramza og paklitaksel, og 2,9 måneder i behandlingsgruppen med placebo og paklitaksel. Objektiv responsrate [ORR (komplett respons [KR] + delvis respons [DR])] var signifikant bedre hos pasienter som fikk Cyramza og paklitaksel, sammenlignet med de som fikk placebo og paklitaksel (odds ratio 2,140, 95 % KI 1,499 til 3,160, p=0,0001). ORR i behandlingsgruppen med Cyramza og paklitaksel var 27,9 %, og i behandlingsgruppen med placebo og paklitaksel 16,1 %. Forbedringer i OS og PFS ble konsekvent observert i forhåndsspesifiserte subgrupper basert på alder, kjønn, rase og i de fleste andre forhåndsspesifiserte subgrupper. Effekteresultatene er vist i tabell 9.

Tabell 9: Oppsummering av effektdata - Intent to Treat (ITT)-populasjon

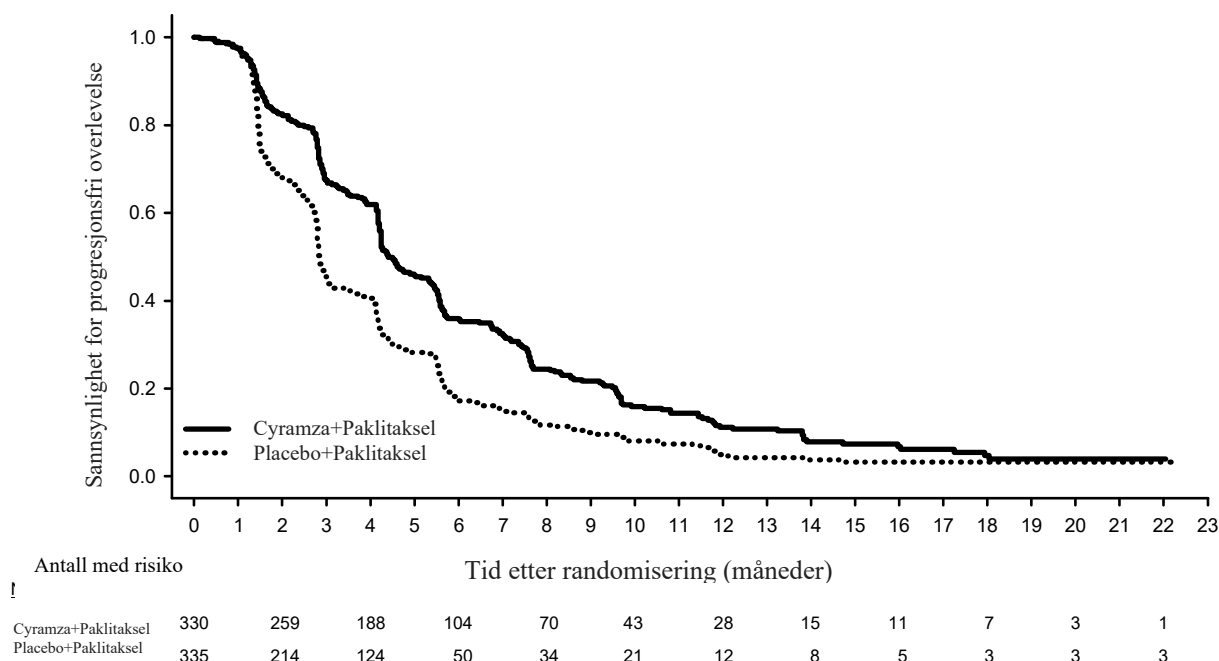
	Cyramza og paklitaksel n=330	Placebo og paklitaksel n=335
Total overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	9,6 (8,5-10,8)	7,4 (6,3-8,4)
...Hazard ratio (95 % KI)	0,807 (0,678-0,962)	
...Stratifisert log-rank p-verdi	0,0169	
Progresjonsfri overlevelse, måneder		
...Median (95 % KI)	4,4 (4,2-5,3)	2,9 (2,8-3,0)
...Hazard ratio (95 % KI)	0,635 (0,536-0,752)	
...Stratifisert log-rank p-verdi	< 0,0001	
Objektiv responsrate (KR + DR)		
...Rate prosent (95 % KI)	27,9 (23,3-33,0)	16,1 (12,6-20,4)
...Odds ratio	2,140 (1,449-3,160)	
Stratifisert CMH p-verdi	0,0001	

Forkortelser: KI = konfidensintervall, KR = komplett respons, DR = delvis respons, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Figur 1: Kaplan-Meier kurver for total overlevelse av Cyramza og paklitaksel versus placebo og paklitaksel i RAINBOW



Figur 2: Kaplan-Meier kurver for progresjonsfri overlevelse av Cyramza og paklitaksel versus placebo pluss paklitaksel i RAINBOW



REGARD

REGARD, en multinasjonalt, randomisert, dobbeltblindet studie med Cyramza pluss BSC mot placebo pluss BSC, ble gjennomført hos 355 pasienter med lokal residiverende og inoperabel eller metastaserende ventrikkelkreft eller adenokarsinom i GEJ etter platina- eller fluoropyrimidin-kjemoterapi. Det primære endepunktet var OS og sekundære endepunkter inkluderte PFS. Pasientene

måtte ha hatt sykdomsprogresjon i løpet av fire måneder etter siste dose av førstelinjebehandling mot metastaserende sykdom, eller i løpet av adjuvant behandling, eller innen 6 måneder etter siste dose av adjuvant behandling, og hadde ECOG PS 0-1. For å bli inkludert i studien måtte pasientene ha total bilirubin $\leq 1,5$ mg/dl og ASAT og ALAT ≤ 3 ganger ULN eller ≤ 5 ganger ULN ved forekomst av levermetastaser.

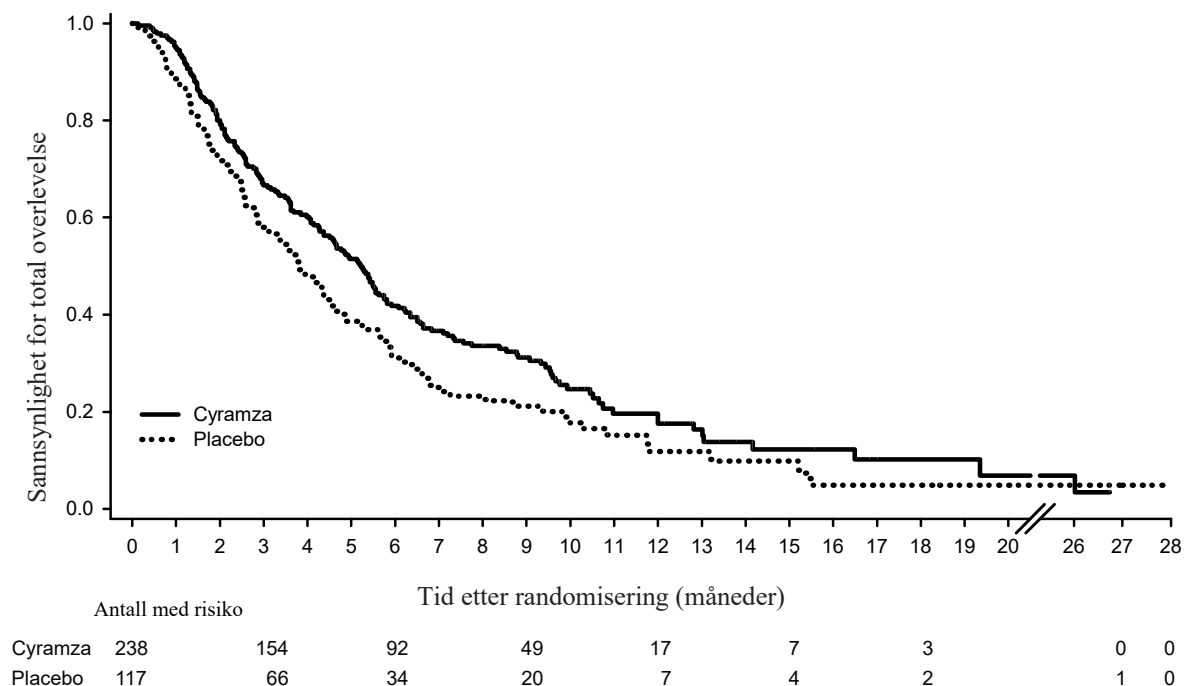
Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 til å motta intravenøs infusjon av Cyramza 8 mg/kg (n=238) eller placebo (n=117) hver 2. uke. Randomisering ble stratifisert etter vekttap i løpet av de foregående 3 månedene (≥ 10 % mot < 10 %), geografisk område og lokalisering av primærtumor (gastrisk versus GEJ). Pasientdemografi og sykdomskarakteristikk var balansert. ECOG PS var 1 hos 72 % av pasientene. Ingen pasienter med alvorlig levercirrhose (Child-Pugh B eller C) ble inkludert i REGARD. 11 % av pasientene som ble behandlet med Cyramza og 6 % av pasientene som fikk placebo avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger. Total overlevelse var statistisk signifikant forbedret hos pasienter som fikk Cyramza sammenlignet med pasienter som fikk placebo (hazard ratio [HR] 0,776, 95 % KI 0,603 til 0,998, $p=0,0473$). Dette tilsvarer en reduksjon i risiko for død på 22 % og en økning i median overlevelse til 5,2 måneder med Cyramza, fra 3,8 måneder med placebo. Progresjonsfri overlevelse var statistisk signifikant forbedret hos pasienter som fikk Cyramza sammenlignet med pasienter som fikk placebo (HR 0,483, 95 % KI 0,376 til 0,620, $p < 0,0001$). Dette tilsvarer en reduksjon i risiko for progresjon eller død på 52 % og en økning i median PFS til 2,1 måneder med Cyramza, fra 1,3 måneder med placebo. Effekteresultatene er vist i tabell 10.

Tabell 10: Oppsummering av effektdata - ITT-populasjon

	Cyramza n=238	Placebo n=117
Total overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	5,2 (4,4-5,7)	3,8 (2,8-4,7)
Hazard ratio (95 % KI)	0,776 (0,603-0,998)	
Stratifisert log-rank p-verdi	0,0473	
Progresjonsfri overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	2,1 (1,5-2,7)	1,3 (1,3-1,4)
Hazard ratio (95 % KI)	0,483 (0,376-0,620)	
Stratifisert log-rank p-verdi	$< 0,0001$	
12 ukers PFS rate % (95 % KI)	40,1 (33,6-46,4)	15,8 (9,7-23,3)

Forkortelser: KI = konfidensintervall

Figur 3: Kaplan-Meier kurver for total overlevelse av Cyramza versus placebo i REGARD



Basert på begrensede data fra pasienter i REGARD med HER2-positiv adenokarsinom i ventrikkel eller GEJ-, og pasienter tidligere behandlet med trastuzumab (i RAINBOW), anses det som lite sannsynlig at Cyramza har negativ effekt eller ingen effekt hos pasienter med HER2-positiv ventrikkelkreft. *Post hoc*, ikke-stratifiserte subgruppeanalyser med pasienter [tidligere behandlet med trastuzumab (n=39)] fra RAINBOW anslår en økt overlevelse hos slike pasienter (HR 0,679, 95 % KI 0,327 til 1,419) og viste en bedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) (HR 0,399, 95 % KI 0,194 til 0,822).

Kolorektalkreft

RAISE

RAISE var en global, randomisert, dobbeltblindet studie med Cyramza og FOLFIRI versus placebo og FOLFIRI hos pasienter med mCRC med sykdomsprogresjon under eller etter førstelinjebehandling med bevacizumab, oksaliplatin og et fluoropyrimidin. Pasientene måtte ha ECOG performance status (PS) 0 eller 1 og ha sykdomsprogresjon innen 6 måneder etter den siste dosen med førstelinjebehandling. Pasientene måtte ha tilstrekkelig lever-, nyre- og koaguleringsfunksjon. Pasienter med tidligere ukontrollerte arvelige eller ervervede blødnings- eller trombotiske lidelser, nylig alvorlig (grad ≥ 3) blødning eller som hadde opplevd en arteriell trombotisk hendelse (ATE) de siste 12 månedene før randomisering ble ekskludert. Pasienter ble også ekskludert dersom de hadde opplevd noe av: ATE, grad 4 hypertensjon, grad 3 proteinuri, grad 3-4 blødning eller tarmperforasjon under førstelinjebehandling med bevacizumab.

1072 pasienter ble randomisert (1:1) til enten å få Cyramza 8 mg/kg (n=536) eller placebo (n=536), i kombinasjon med FOLFIRI. Alle legemidlene ble gitt intravenøst. FOLFIRI-regimet var: irinotekan 180 mg/m² administrert i løpet av 90 minutter og folinsyre 400 mg/m² administrert samtidig i løpet av 120 minutter, fulgt av en bolus med 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² i løpet av 2-4 minutter, fulgt av 5-FU 2400 mg/m² administrert som en kontinuerlig infusjon i løpet av 46 til 48 timer. Behandlingscyklusene i begge gruppene ble gjentatt hver 2. uke. Pasientene som avsluttet en eller flere av behandlingskomponentene på grunn av en bivirkning kunne fortsette behandling med de andre behandlingskomponentene (komponenten) inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Det primære endepunktet var OS og de sekundære endepunktene var PFS, objektiv responsrate (ORR) og livskvalitet (QoL) iflg. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30. Randomiseringen ble stratifisert etter geografisk område, tumor KRAS-status (mutert eller

villtype) og tid til sykdomsprogresjon (TTP) etter oppstart av førstelinjebehandling (< 6 måneder versus ≥ 6 måneder).

Pasientdemografi og sykdomskarakteristikker ved baseline hos ITT-populasjonen samsvarte mellom behandlingsgruppene. Median alder var 62 år og 40 % av pasientene var ≥ 65 år, 57 % av pasientene var menn, 76 % var hvite og 20 % asiatiske, 49 % hadde ECOG performance status 0, 49 % av pasientene hadde KRAS-muterte tumorer og 24 % av pasientene hadde TTP < 6 måneder etter oppstart av førstelinjebehandling. Systemisk behandling mot kreft etter avslutning ble gitt til 54 % av pasientene som hadde fått Cyramza og FOLFIRI, og til 56 % av pasientene som hadde fått placebo og FOLFIRI.

Total overlevelse var statistisk signifikant forbedret hos pasienter som fikk Cyramza og FOLFIRI sammenlignet med de som fikk placebo og FOLFIRI (HR 0,844, 95 % KI: 0,730 til 0,976, p=0,0219). Det var en økning i median overlevelse på 1,6 måneder i favør av behandlingsgruppen med Cyramza og FOLFIRI: 13,3 måneder i gruppen med Cyramza og FOLFIRI og 11,7 måneder i gruppen med placebo og FOLFIRI. Progresjonsfri overlevelse var statistisk signifikant forbedret hos pasienter som fikk Cyramza og FOLFIRI sammenlignet med de som fikk placebo og FOLFIRI (HR 0,793, 95 % KI: 0,697 til 0,903, p=0,005). Det var en økning i median PFS på 1,2 måneder i favør av gruppen med Cyramza og FOLFIRI: 5,7 måneder i gruppen med Cyramza og FOLFIRI, og 4,5 måneder i gruppen med placebo og FOLFIRI. Effekteresultater er vist i tabell 11 og i figur 4 og 5.

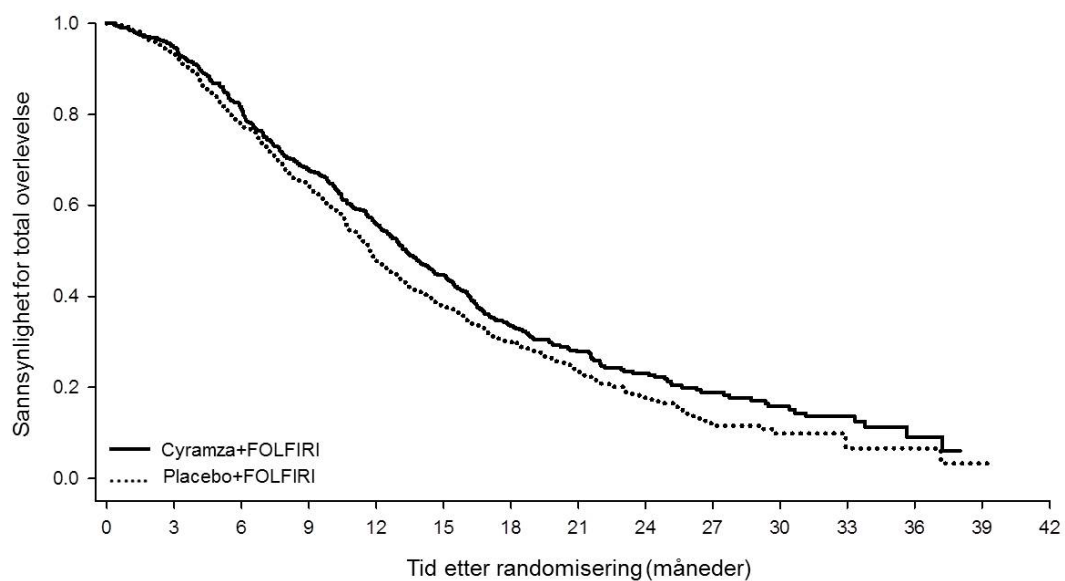
Predefinerte analyser for OS og PFS etter stratifiseringsfaktorer ble utført. HR for OS var 0,82 (95 % KI: 0,67 til 1,0) hos pasienter med villtype KRAS-tumor og 0,89 (95 % KI: 0,73 til 1,09) hos pasienter med mutert KRAS-tumor. For pasienter med TTP ≥ 6 måneder etter oppstart av førstelinjebehandling var HR for OS 0,86 (95 % KI: 0,73 til 1,01), og 0,86 (95 % KI: 0,64 til 1,13) hos pasienter med TTP < 6 måneder etter oppstart av førstelinjebehandling. Predefinerte subgruppeanalyser for både PFS og OS i henhold til alder (< 65 og ≥ 65 år), kjønn, rase, ECOG performance status (0 eller ≥ 1), antall involverte organer, kun levermetastaser, lokalisasjon av primærtumor (kolon eller rektum) og karsinoembryonale antigennivåer (< 200 mikrog/l, ≥ 200 mikrog/l) viste alle en behandlingseffekt i favør av behandling med Cyramza og FOLFIRI sammenlignet med placebo og FOLFIRI. I 32 av de 33 predefinerte subgruppeanalysene for OS var HR < 1,0. Den ene subgruppen med HR > 1 var med pasienter som hadde sykdomsprogresjon < 3 måneder etter oppstart av førstelinjebehandling med bevacizumab (HR 1,02 [95 % KI: 0,68 til 1,55]). Denne subgruppen anses å ha en aggressiv lidelse som er relativt behandlingsrefraktær overfor førstelinjebehandling. I begge behandlingsarmene hadde pasienter som opplevde nøytropeni lengre median OS sammenlignet med pasienter som ikke opplevde nøytropeni. Median OS hos pasienter med nøytropeni, uavhengig av grad, var større i ramucirumabarmen (16,1 måneder) enn i placeboarmen (12,6 måneder). Median OS for pasienter som ikke opplevde nøytropeni var 10,7 måneder.

Tabell 11: Oppsummering av effektdata – ITT-populasjon

	Cyramza og FOLFIRI n=536	Placebo og FOLFIRI n=536
Total overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	13,3 (12,4, 14,5)	11,7 (10,8, 12,7)
Hazard ratio (95 % KI)	0,84 (0,73, 0,98)	
Stratifisert log-rank p-verdi	0,022	
Progresjonsfri overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	5,7 (5,5, 6,2)	4,5 (4,2, 5,4)
Hazard ratio (95 % KI)	0,79 (0,70, 0,90)	
Stratifisert log-rank p-verdi	< 0,001	

Forkortelser: KI = konfidensintervall

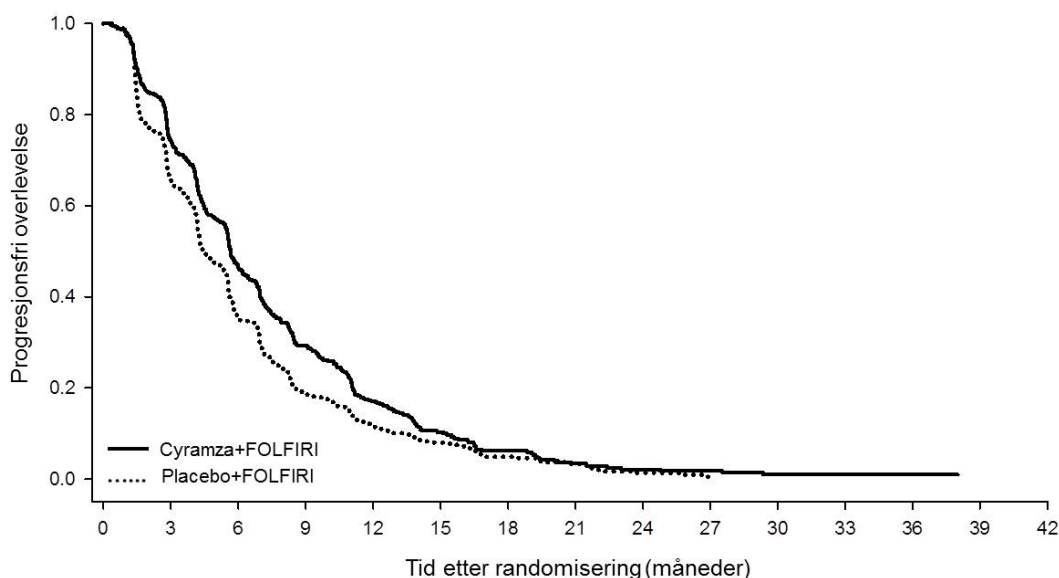
Figur 4: Kaplan-Meier kurver for total overlevelse av Cyramza og FOLFIRI versus placebo og FOLFIRI i RAISE



Antall med risiko

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

Figur 5: Kaplan-Meier kurver for progresjonsfri overlevelse av Cyramza og FOLFIRI versus placebo og FOLFIRI i RAISE



Antall med risiko

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

Objektiv responsrate (ORR) samsvarte for begge behandlingsgruppene (henholdsvis 13,4 % versus 12,5 % for ramucirumab og FOLFIRI versus placebo og FOLFIRI). Sykdomskontrollraten (komplett respons, delvis respons og stabil sykdom) var numerisk høyere hos pasienter i gruppen med ramucirumab og FOLFIRI sammenlignet med gruppen med placebo og FOLFIRI (henholdsvis 74,1 % versus 68,8 %). For EORTC QLQ-C30 rapporterte pasienter i gruppen med ramucirumab- og FOLFIRI-behandling en forbigående reduksjon i QoL i de fleste skalaene sammenlignet med pasienter i gruppen med placebo- og FOLFIRI-behandling. Få forskjeller mellom gruppene ble rapportert etter den første måneden med behandling.

NSCLC

RELAY

RELAY var en global, randomisert, dobbeltblindet, fase-3 studie med Cyramza og erlotinib versus placebo og erlotinib. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1. Studien ble gjennomført hos 449 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med visse aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ved studiestart: delesjon i ekson 19 eller mutasjoner i ekson 21 (L858R). Egnede pasienter hadde ECOG PS 0 eller 1. Pasienter med CNS-metastaser eller kjente T790M EGFR-mutasjoner ved baseline ble ekskludert fra studien. Pasienter med høy risiko for blødning, kardiovaskulære hendelser, inkludert de som hadde opplevd arteriell trombotisk hendelse i løpet av 6 måneder før studiedeltakelse, ble også ekskludert fra studien.

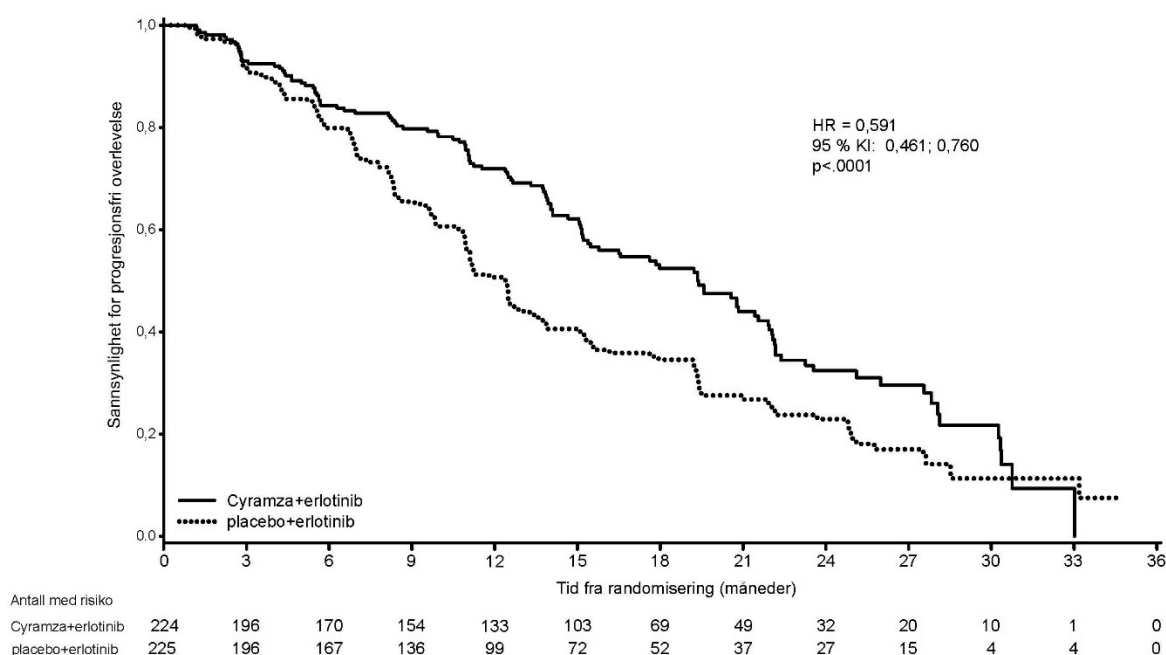
Pasientdemografi og sykdomskarakteristikker ved baseline var balansert mellom armene. Av pasientene var 77 % asiatiske og 22 % var kaukasiske. Pasienter behandlet med Cyramza og erlotinib opplevde statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med pasienter behandlet med placebo og erlotinib (tabell 12). Konsistente resultater ble observert i undergruppene inkludert de med delesjon i ekson 19 og substitusjon i ekson 21 (L858R), alder, rase (kaukasiske pasienter HR: 0,618, asiatiske pasienter HR: 0,638), røykere og ikke-røykere (aldri røykt). Data for total overlevelse var umodne på tidspunktet for den endelige PFS-analysen (17,6 % modne). RELAY effektresultater er vist i tabell 12 og figur 6.

Tabell 12: Oppsummering av effektdata i RELAY – Intent to treat (ITT) populasjon

	Cyramza og erlotinib n=224	Placebo og erlotinib n=225
Progresjonsfri overlevelse		
Antall hendelser (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Median – måneder (95 % KI)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,591 (0,461; 0,760)	
Stratifisert log-rank p-verdi	<0,0001	
Interim - total overlevelse		
Antall dødsfall (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Median – måneder (95 % KI)	NR	NR
Hazard Ratio (95 % KI)	0,832 (0,532; 1,303)	
Stratifisert log-rank p-verdi	0,4209	
Objektiv responsrate (komplett respons + delvis respons)		
Rate – prosent (95 % KI)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
KR, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
DR, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Varighet av respons		
Antall hendelser (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Median – måneder (95 % KI)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 1,29)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,619 (0,477; 0,805)	
Ikke-stratifisert log-rank p-verdi	0,0003	

Forkortelser: KI = konfidensintervall, NR = ikke nådd, KR = komplett respons, DR = delvis respons. Hierarkisk testprosedyre ble benyttet for å vurdere total overlevelse. Total overlevelse ble vurdert kun dersom PFS var signifikant. Begge endepunkt var alfabeskyttet.

Figur 6: Kaplan-Meier kurver for progresjonsfri overlevelse av Cyramza og erlotinib versus placebo og erlotinib i RELAY



REVEL

REVEL, en randomisert, dobbeltblindet studie med Cyramza og docetaxel versus placebo og docetaxel ble gjennomført blant 1253 pasienter med lokalavansert eller metastatisk plateepitel eller ikke-plateepitel NSCLC med sykdomsprogresjon under eller etter en platinabasert behandling. Det primære endepunktet var OS. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til Cyramza og docetaxel (n=628) eller placebo og docetaxel (n=625). Randomiseringen ble stratifisert etter geografisk område, kjønn, tidligere vedlikeholdsbehandling og ECOG performance status (PS). Cyramza i en dose på 10 mg/kg eller placebo og docetaxel i en dose på 75 mg/m² ble hver administrert som intravenøs infusjon på dag 1 av en 21-dagers syklus. Sentre i Øst-Asia administrerte en redusert dose med docetaxel på 60 mg/m² hver 21. dag. Pasienter med nylig alvorlig pulmonal-, gastrointestinal- eller postoperativ blødning, tegn på CNS-blødning, tumor som involverer sentrale luftveier eller blodkar, intra-tumor kavitasjon eller tidligere signifikant blødning eller ukontrollerte trombotiske lidelser ble ekskludert. Også pasienter som fikk noen form for antikoagulasjons- og/eller kronisk behandling med ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler eller andre blodplatehemmere, eller de med ubehandlet, klinisk ustabile hjerne-/CNS-metastaser ble ekskludert. Acetylsalisylsyre i doser opp til 325 mg/dag var tillatt (se pkt. 4.4). Et begrenset antall ikke-kaukasiske pasienter, spesielt svarte (2,6 %) ble inkludert. Det er derfor begrenset erfaring med kombinasjonen av ramucirumab og docetaxel hos disse pasientene med avansert NSCLC, samt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, hjerte-/karsykdom og overvekt.

Pasientdemografi og sykdomskarakteristikk ved baseline var generelt balansert mellom behandlingsgruppene: median alder var 62 år, 67 % av pasientene var menn, 82 % var kaukasiske, 13 % var asiatiske, ECOG performance status var 0 for 32 % av pasientene og 1 for 67 % av pasientene, 73 % av pasientene hadde ikke-plateepitel histologi og 26 % hadde plateepitel histologi. De vanligste tidligere behandlingene omfattet pemetreksed (38 %), gemcitabin (25 %), taksaner (24 %) og bevacizumab (14 %), 22 % av pasientene hadde fått vedlikeholdsbehandling tidligere. Median varighet av docetaxelbehandling var 14,1 uker for behandlingsgruppen med ramucirumab og docetaxel (med en median på 4,0 mottatte infusjoner) og 12,0 uker for behandlingsgruppen med placebo og docetaxel (med en median på 4,0 mottatte infusjoner).

OS var statistisk signifikant forbedret hos pasienter som fikk Cyramza og docetaxel sammenlignet med de som fikk placebo og docetaxel (HR 0,857, 95 % KI: 0,751 til 0,979, p=0,024). Det var en

økning i median overlevelse på 1,4 måneder i favør av behandlingsgruppen med Cyramza og docetaxel: 10,5 måneder i behandlingsgruppen med Cyramza og docetaxel og 9,1 måneder i behandlingsgruppen med placebo og docetaxel. PFS var statistisk signifikant forbedret hos pasienter som fikk Cyramza og docetaxel sammenlignet med de som fikk placebo og docetaxel (HR 0,762, 95 % KI: 0,677 til 0,859, $p < 0,001$). Det var en økning i median PFS på 1,5 måneder i favør av behandlingsgruppen med Cyramza og docetaxel: 4,5 måneder i behandlingsgruppen med Cyramza og docetaxel og 3 måneder i behandlingsgruppen med placebo og docetaxel. ORR var signifikant forbedret hos pasienter som fikk Cyramza og docetaxel sammenlignet med de som fikk placebo og docetaxel (22,9 % versus 13,6 %, $p < 0,001$). Den primære QoL-analysen viste tilsvarende tid til forverring for alle Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) score mellom behandlingsgruppene.

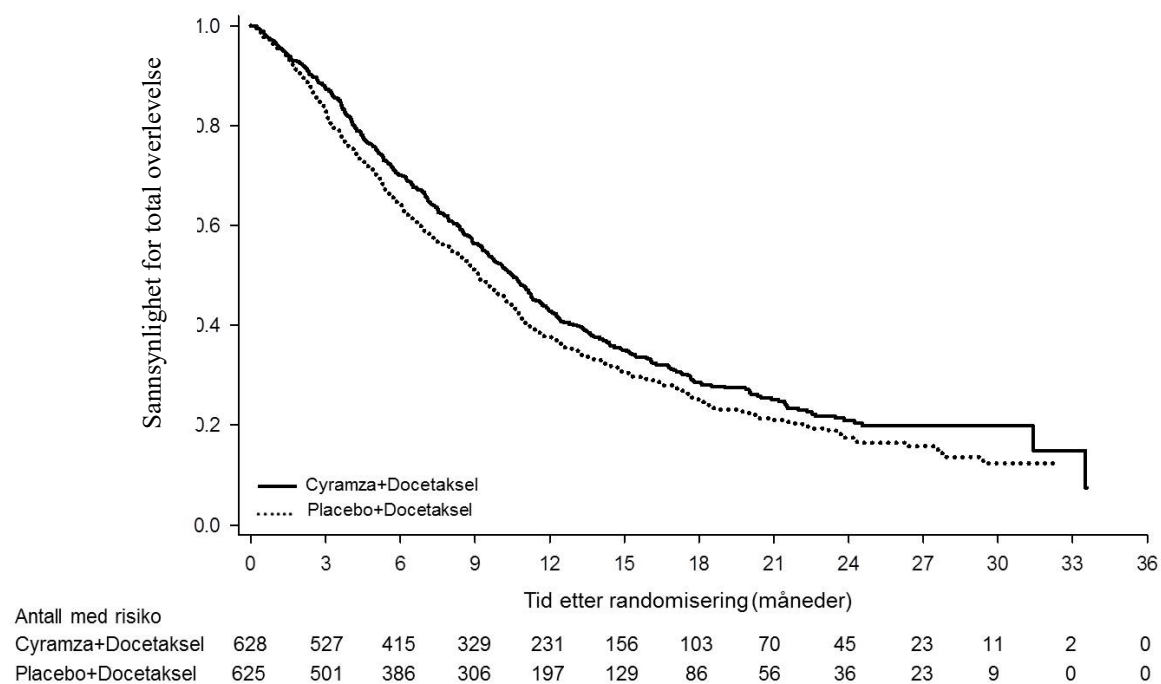
Det ble observert en konsistent forbedring (ramucirumab og docetaxel versus placebo og docetaxel) for PFS og OS i viktige subgrupper. Resultater for OS i subgrupper omfattet følgende: ikke-plateepitel histologi (HR 0,83, 95 % KI: 0,71 til 0,97, median OS [mOS]: 11,1 versus 9,7 måneder) og plateepitel histologi (HR 0,88, 95 % KI: 0,69 til 1,13, mOS: 9,5 versus 8,2 måneder); pasienter med tidligere vedlikeholdsbehandling (HR 0,69, 95 % KI: 0,51 til 0,93, mOS: 14,4 versus 10,4 måneder); tid siden start av tidligere behandling < 9 måneder (HR 0,75, 95 % KI: 0,64 til 0,88, mOS: 9,3 versus 7,0 måneder), pasienter < 65 år (HR 0,74, 95 % KI: 0,62, 0,87, mOS: 11,3 versus 8,9 måneder). Det er sett en trend i retning av mindre effekt med økende alder hos pasienter som fikk ramucirumab og docetaxel til behandling av avansert NSCLC med sykdomsprogressjon etter platinabasert kjemoterapi (se pkt 5.1). Det ble ikke sett effektforskjell mellom behandlingsgruppene i subgruppene med pasienter ≥ 65 år (OS HR 1,10, 95 % KI: 0,89, 1,36, median OS [mOS]: 9,2 versus 9,3 måneder, se pkt. 4.4), pasienter tidligere behandlet med taksaner (HR 0,81, 95 % KI: 0,62 til 1,07, mOS 10,8 versus 10,4 måneder) og de med ≥ 9 måneder siden start av tidligere behandling (HR 0,95, 95 % KI: 0,75 til 1,2, mOS: 13,7 versus 13,3 måneder). Effekresultater er vist i tabell 13.

Tabell 13: Oppsummering av effektdata – ITT-populasjon

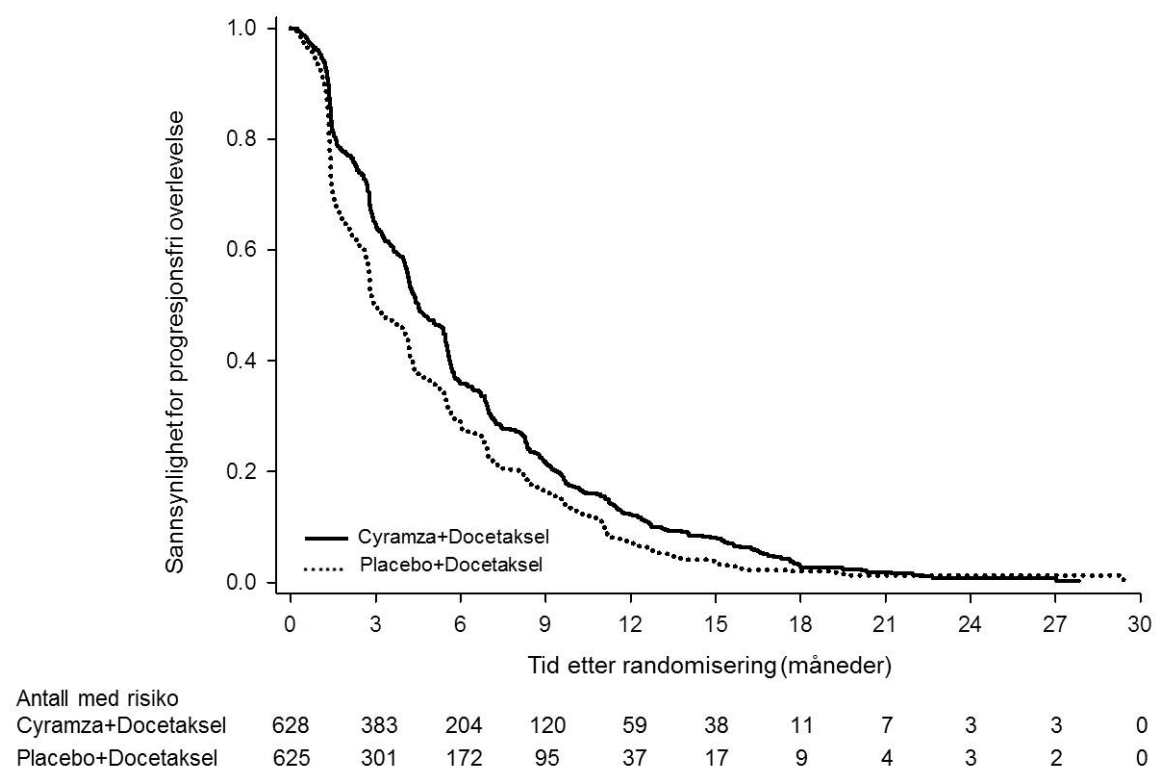
	Cyramza og docetaxel n=628	Placebo og docetaxel n=625
Total overlevelse, måneder		
Median – måneder (95 % KI)	10,5 (9,5, 11,2)	9,1 (8,4, 10,0)
Hazard ratio (95 % KI)	0,857 (0,751, 0,979)	
Stratifisert log-rank p-verdi	0,024	
Progresjonsfri overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	4,5 (4,2, 5,4)	3,0 (2,8, 3,9)
Hazard ratio (95 % KI)	0,762 (0,677, 0,859)	
Stratifisert log-rank p-verdi	$< 0,001$	
Objektiv responsrate (KR + DR)		
Rate – prosent (95 % KI)	22,9 (19,7, 26,4)	13,6 (11,0, 16,5)
Stratifisert CMH p-verdi	$< 0,001$	

Forkortelser: KI = konfidensintervall, KR = komplett respons, DR = delvis respons, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Figur 7: Kaplan-Meier kurver for total overlevelse av Cyramza og docetaxsel versus placebo og docetaxsel i REVEL



Figur 8: Kaplan-Meier kurver for progresjonsfri overlevelse av Cyramza og docetaxsel versus placebo og docetaxsel i REVEL



Hepatocellulært karsinom

REACH-2

REACH-2 var en global, randomisert, dobbeltblindet studie av Cyramza pluss BSC versus placebo pluss BSC, der 292 pasienter med HCC og serum AFP \geq 400 ng/ml ved studiestart ble randomisert i forholdet 2:1. Pasienter som ble inkludert i studien hadde sykdomsprogresjon under eller etter tidligere sorafenibbehandling, eller var intolerante overfor sorafenib. Egnede pasienter hadde Child Pugh A (score $<$ 7), kreatininclearance \geq 60 ml/min og ECOG PS på 0 eller 1. I tillegg hadde pasientene enten Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadium B og var ikke lenger aktuelle for lokoregional terapi, eller de hadde BCLC stadium C. Pasienter med hjernemetastaser, leptomeningeal sykdom, ukontrollert ryggmargskompresjon, tidligere eller nåværende hepatisk encefalopati eller klinisk betydningsfull ascites, alvorlig variceal blødning i løpet av 3 måneder før behandling, eller gastrisk- eller øsofageal varice med høy risiko for blødning ble ekskludert fra studien. Primært endepunkt var total overlevelse.

Terskelen for forhøyet AFP for deltakelse i REACH-2 studien ble bestemt basert på overlevelsesresultater fra en prespesifisert subgruppe eksplorativ analyse fra REACH, en tidligere fullført, støttende klinisk fase 3-studie hos 565 HCC-pasienter som var randomisert (1:1) til enten Cyramza pluss BSC eller placebo pluss BSC; pasientene hadde sykdomsprogresjon på eller etter tidligere sorafenibbehandling.

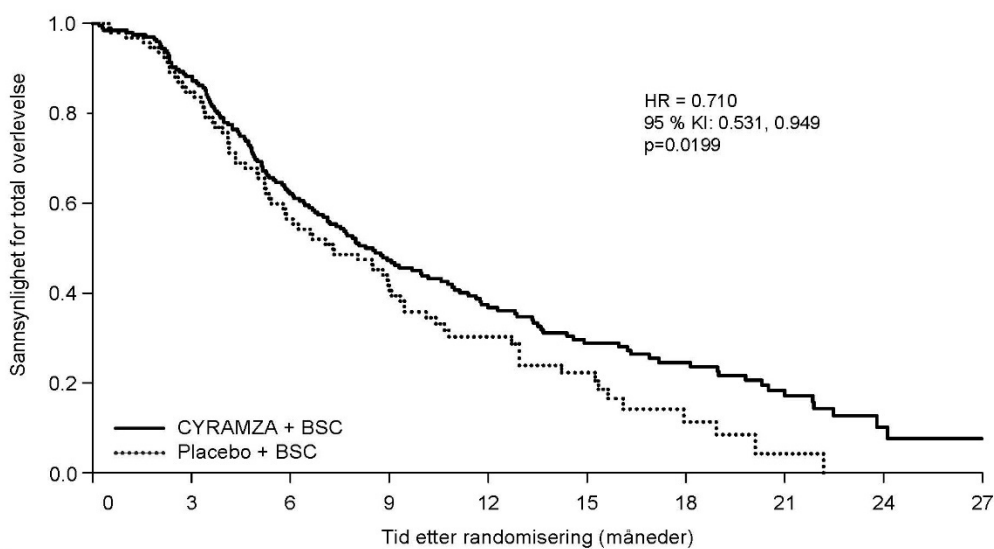
I REACH-2 var pasientdemografi og sykdomskarakteristikker ved baseline generelt balansert mellom armene, bortsett fra AFP som var lavere i placeboarmen. Pasienter behandlet med Cyramza opplevde en statistisk signifikant forbedring i OS sammenlignet med placebo (tabell 14). Det viktigste effektresultatet i REACH-2 ble støttet av en statistisk signifikant forbedring i progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med Cyramza, sammenlignet med placebobehandlede pasienter. Den relative behandlingseffekten (vurdert ved HR) for Cyramza sammenlignet med placebo var generelt konsistent på tvers av subgrupper, inkludert alder, rase, sykdomsetiologi og årsak til seponering av sorafenib (progressiv sykdom versus intoleranse). En relevant eksponering/effektforbindelse ble observert for ramucirumab i REACH-2 (se pkt. 5.2). REACH-2 effektresultater er vist i tabell 14 og figur 9.

Tabell 14: Oppsummering av effektdata i REACH-2 – ITT-populasjon

	Cyramza N=197	Placebo N=95
Total overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	8,51 (7,00, 10,58)	7,29 (5,42, 9,07)
Hazard ratio (95 % KI)	0,710 (0,531, 0,949)	
Stratifisert log-rank p-verdi	0,0199	
Progresjonsfri overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	2,83 (2,76, 4,11)	1,61 (1,45, 2,69)
Hazard ratio (95 % KI)	0,452 (0,339, 0,603)	
Stratifisert log-rank p-verdi	$<$ 0,0001	
Objektiv responsrate (KR + DR)		
ORR % (95 % KI)	4,6 (1,7, 7,5)	1,1 (0,0, 3,1)
p-verdi	0,1697	

Forkortelser: KI = konfidensintervall, KR = komplett respons, ORR = objektiv responsrate, DR = delvis respons.

Figure 9: Kaplan-Meier kurver for total overlevelse av Cyramza versus placebo i REACH-2



Antall med risiko:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
CYRAMZA + BSC	197	172	121	87	56	37	26	14	4	0
Placebo + BSC	95	76	50	36	19	12	4	1	0	0

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) ≥ 2 pasienter
Pasienter med ECOG score ≥ 2 ble ekskludert fra de pivotale studiene for alle indikasjonene. Sikkerhet og effekt av Cyramza hos denne pasientpopulasjonen er derfor ikke kjent.

Immunogenitet

Pasienter i to fase 3-studier, RAINBOW og REGARD ble testet for antistoffer mot legemidlet (ADA) ved flere tidspunkter. Prøver fra 956 pasienter ble testet: 527 ramucirumabbehandlede pasienter og 429 kontrollbehandlede pasienter. Elleve (2,2 %) pasienter behandlet med ramucirumab og 2 (0,5 %) kontrollbehandlede pasienter utviklet ADA. Ingen av pasientene med ADA opplevde en IRR. Ingen pasienter hadde nøytraliserende antistoffer mot ramucirumab. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å vurdere påvirkningen av ADA på effekt eller sikkerhet av ramucirumab.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Cyramza i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ventrikkelenokarsinom, adenokarsinom i tykktarm og rektum, lungekarsinom og leverkreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Sikkerheten og farmakokinetikken (PK) til ramucirumab, som et eneste virkestoff, ble evaluert i I4T-MC-JVDA, en åpen, fase-1 multisenterstudie, hos pediatrike- og unge voksne pasienter i alderen 1-21 år, for å bestemme anbefalt dose for fase-2 (RP2D). Studien bestod av 2 deler. I del A, ble ramucirumab administrert som en dose på 8 mg/kg eller 12 mg/kg intravenøst over 60 minutter hver 2. uke, til 23 pasienter med tilbakevendende eller refraktære ikke-CNS tumorer. Høyeste tolererte dose ble ikke oppnådd. RP2D ble fastsatt til 12 mg/kg når gitt hver 2. uke. I del B, ble ramucirumab administrert som RP2D til 6 pasienter med tilbakevendende eller refraktære CNS tumorer for evaluering av tolerabilitet i denne populasjonen. Ingen tumorresponser ble observert i hverken del A eller B.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter doseringsregimet på 8 mg/kg hver 2. uke var de geometriske gjennomsnittsverdiene av ramucirumab C_{\min} i serum før administrasjon av fjerde og syvende dose ramucirumab gitt som monoterapi ved avansert ventrikkelkreft henholdsvis 49,5 mikrog/ml (varierende fra 6,3-228 mikrog/ml) og 74,4 mikrog/ml (varierende fra 13,8-234 mikrog/ml). Hos HCC-pasienter var de geometriske gjennomsnittsverdiene av ramucirumab C_{\min} før administrasjon av andre, fjerde og syvende dose ramucirumab henholdsvis 23,5 mikrog/ml (varierende fra 2,9-76,5 mikrog/ml), 44,1 mikrog/ml (varierende fra 4,2-137 mikrog/ml) og 60,2 mikrog/ml (varierende fra 18,3-123 mikrog/ml).

Etter doseringsregimet på 8 mg/kg ramucirumab hver 2. uke i kombinasjon med FOLFIRI var de geometriske gjennomsnittsverdiene av ramucirumab C_{\min} i serum fra pasienter med mCRC henholdsvis 46,3 mikrog/ml (varierende fra 7,7-119 mikrog/ml) og 65,1 mikrog/ml (varierende fra 14,5-205 mikrog/ml) før administrasjon av den tredje og femte dosen.

Etter doseringsregimet på 10 mg/kg ramucirumab hver 3. uke var de geometriske gjennomsnittsverdiene av ramucirumab C_{\min} i serum fra pasienter med NSCLC henholdsvis 28,3 mikrog/ml (varierende fra 2,5-108 mikrog/ml) og 38,4 mikrog/ml (varierende fra 3,1-128 mikrog/ml) før administrasjon av den tredje og femte dosen av ramucirumab gitt i kombinasjon med docetaxel.

Etter doseringsregimet på 10 mg/kg ramucirumab hver 2. uke var de geometriske gjennomsnittsverdiene av ramucirumab C_{\min} i serum fra pasienter med NSCLC henholdsvis 68,5 mikrog/ml (varierende fra 20,3-142 mikrog/ml) og 85,7 mikrog/ml (varierende fra 36,0-197 mikrog/ml) før administrasjon av fjerde og syvende dose av ramucirumab gitt i kombinasjon med erlotinib.

Absorpsjon

Cyramza administreres som en intravenøs infusjon. Det er ikke utført studier med andre administrasjonsmåter.

Distribusjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser (PopPK), var gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient [CV %]) distribusjonsvolum ved steady state for ramucirumab 5,4 l (15 %).

Biotransformasjon

Metabolismen av ramucirumab er ikke undersøkt. Antistoffer blir hovedsakelig nedbrutt ved katabolisering.

Eliminasjon

Basert på PopPK, var gjennomsnittlig (CV %) clearance av ramucirumab 0,015 l/time (30 %) og gjennomsnittlig halveringstid 14 dager (20 %).

Tid- og doseavhengighet

Det var ingen tydelige avvik fra doseproporsjonalitet i farmakokinetikken til ramucirumab fra 6 mg/kg til 20 mg/kg. Det ble observert en akkumuleringsgrad på 1,5 for ramucirumab ved dosering hver 2. uke.

Eldre

Basert på PopPK, var det ingen forskjell i eksponeringen for ramucirumab hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier har blitt utført for å evaluere effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til ramucirumab. Basert på PopPK, var eksponeringen for ramucirumab tilsvarende hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] ≥ 60 til < 90 ml/min), moderat

nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} \geq 30$ til < 60 ml/min) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl 15-29 ml/min) som den hos pasienter med normal nyrefunksjon ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier har blitt utført for å evaluere effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til ramucirumab. Basert på PopPK, var eksponeringen for ramucirumab hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $> 1,0$ - $1,5$ øvre normalgrense (ULN) og enhver ASAT eller total bilirubin $\leq 1,0$ ULN og ASAT $> \text{ULN}$) eller moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> 1,5$ - $3,0$ ULN og enhver ASAT) tilsvarende den hos pasienter med normal leverfunksjon (total bilirubin og ASAT $\leq \text{ULN}$). Ramucirumab er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> 3,0$ ULN og enhver ASAT).

Pediatrik populasjon

Eksponering for ramucirumab i pediatriske- og unge voksne pasienter (barn >12 måneder og <21 år) med refraktære solide tumorer, inkludert CNS-tumorer etter en enkelt dose eller flere doser på 8 mg/kg eller 12 mg/kg, var lignende eksponeringen oppnådd hos voksne pasienter. Videre var ramucirumabeksponering som fulgte 12 mg/kg dose lignende i aldersgruppen >12 måneder til <21 år.

Andre spesielle populasjoner

Basert på PopPK ble følgende kovarianter funnet ikke å ha innvirkning på fordeling og eliminasjon av ramucirumab: alder, kjønn, rase, albuminnivåer. Disse og andre faktorer som ble undersøkt hadde < 20 % effekt på fordelingen av ramucirumab. Kroppsvekt er vurdert å være en signifikant kovariabel for farmakokinetikken til ramucirumab noe som støtter dosering basert på kroppsvekt.

Forhold eksponering/respons

Effekt

Eksponering/responsanalyser indikerte at effekt er korrelert med ramucirumabeksponering på tvers av pivotale studier. Effekten, målt ved forbedring i OS, var forbundet med økende eksponeringsgrad for ramucirumab ved 8 mg/kg ramucirumab gitt hver 2. uke og ved 10 mg/kg ramucirumab gitt hver 3. uke. En forbedring i PFS ble også forbundet med økning i ramucirumabeksponering ved avansert ventrikkelkreft, NSCLC med sykdomsprogresjon etter platinabasert kjemoterapi og mCRC.

I REACH-2-studien ved HCC ble det observert en relevant sammenheng mellom eksponering og effekt for ramucirumab, som viste at kun pasienter med en eksponering over median opplevde en forbedring i OS sammenlignet med placebo. Disse eksponering-effekt sammenhengene ble opprettholdt etter justering for andre prognostiske faktorer. En behandlingseffekt på PFS ble observert for alle eksponeringsnivåer etter administrasjon av 8 mg/kg ramucirumab gitt hver 2. uke. Dette ble ikke observert i RELAY-studien for NSCLC med 10 mg/kg ramucirumab og erlotinib gitt hver 2. uke.

Sikkerhet

I RAINBOW økte forekomsten av grad ≥ 3 hypertensjon, nøytropeni og leukopeni med høyere ramucirumabeksponering.

I RAISE økte forekomsten av grad ≥ 3 nøytropeni med høyere ramucirumabeksponering.

I RELAY ble det ikke identifisert sammenheng mellom eksponering og sikkerhet for de valgte sikkerhetsendepunktene, inkludert grad ≥ 3 hypertensjon, diaré, proteinuri og akneiform dermatitt.

I REVEL økte forekomsten av grad ≥ 3 febril nøytropeni og hypertensjon med høyere ramucirumabeksponering.

I samlede data fra REACH-2 og REACH (pasienter med AFP ≥ 400 ng/ml) var forekomsten av grad ≥ 3 hypertensjon økt ved høyere ramucirumabeksponering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført dyrestudier for å teste om ramucirumab kan være potensielt kreftfremkallende eller gentoksisk.

Målorganene identifisert ved toksisitetstudier med gjentatt dosering i cynomolgusaper var nyre (glomerulonefritt), bein (fortykning og unormal endokondral forbenning av epifysal vekstplate) og kjønnsorganer hos hunner (reduert vekt av ovarier og uterus). En liten antydning til betennelse og/eller mononukleær celleinfiltrasjon ble observert i flere organer.

Studier av reproduksjonstoksitet med ramucirumab er ikke utført, men dyremodeller knytter angiogenese, VEGF og VEGF-reseptor 2 til kritiske aspekter ved kvinnelig reproduksjon, embryoføtal utvikling og postnatal utvikling. Basert på virkningsmekanismen til ramucirumab er det sannsynlig at ramucirumab vil hemme angiogenese og gi uønskede effekter på fertilitet (eggløsning), utvikling av morkaken, foster- og postnatal utvikling hos dyr.

En enkeltdose av ramucirumab svekket ikke sårhelingen hos aper når det ble brukt en sårmodell med påført dypt sår (full-thickness incisional model).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Histidin
Histidinmonohydrokloridmonohydrat
Natriumklorid
Glysin (E640)
Polysorbat 80 (E433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Cyramza skal ikke gis med eller blandes med dekstroseoppløsninger.
Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
3 år.

Etter fortynning

Ved tilberedning som anvist, inneholder infusjonsvæsker av Cyramza ingen antimikrobielle konserveringsmidler.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av Cyramza i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, er påvist i 24 timer ved 2 °C-8 °C eller i 4 timer ved 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C-8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml oppløsning i hetteglass (type I glass) med en gummipropp av klorobutyl, aluminiumsforsegling og polypropylenlokk.

50 ml oppløsning i hetteglass (type I glass) med en gummipropp av klorobutyl, aluminiumsforsegling og polypropylenlokk.

Pakning med 1 hetteglass på 10 ml.

Pakning med 2 hetteglass på 10 ml.

Pakning med 1 hetteglass på 50 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke rist hetteglasset.

Klargjør infusjonsvæsken ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den tilberedte oppløsningen.

Hvert hetteglass er beregnet til engangsbruk. Før fortynning skal innholdet i hetteglasset undersøkes for partikler og misfarging (konsentrat til infusjonsvæske skal være klart til svakt opaliserende og fargeløst til svakt gul, uten synlige partikler). Destruer hetteglasset hvis partikler eller misfarging observeres.

Beregn nødvendig dose og volum av ramucirumab for tilbereding av infusjonsvæsken. Hetteglassene inneholder enten 100 mg eller 500 mg som en 10 mg/ml oppløsning av ramucirumab. Som fortynningsmiddel brukes kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Ved bruk av ferdigfylt beholder til intravenøs infusjon:

Basert på beregnet volum av ramucirumab, fjernes tilsvarende volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning fra den ferdigfylte 250 ml intravenøse beholderen. Det beregnede volumet av ramucirumab overføres aseptisk til den intravenøse beholderen. Det endelige volumet i beholderen bør være 250 ml. Beholderen bør vendes forsiktig opp ned for å sikre tilstrekkelig blanding. Ikke frys eller rist infusjonsvæsken. Ikke fortynn med andre oppløsninger eller infunder samtidig med andre elektrolytter eller legemidler.

Ved bruk av tom beholder til intravenøs infusjon:

Beregnet volum av ramucirumab overføres aseptisk til en tom beholder til intravenøs infusjon. Tilsett tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til beholderen, slik at det totale volumet blir 250 ml. Beholderen bør vendes forsiktig opp ned for å sikre tilstrekkelig blanding. Ikke frys eller rist infusjonsvæsken. Ikke fortynn med andre oppløsninger eller infunder samtidig med andre elektrolytter eller legemidler.

Legemidler til parenteral bruk skal undersøkes visuelt for partikler før administrasjon. Destruer infusjonsløsningen hvis partikler observeres.

Ubrukt ramucirumab som er igjen i hetteglasset destrueres, da legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Administreres via infusjonspumpe. En separat infusjonsslange med et proteinbeskyttende 0,22 mikron filter må brukes til infusjon, og slangen må skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning mot slutten av infusjonen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/957/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. desember 2014
Dato for siste fornyelse: 26. september 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
County Cork
Irland

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Frankrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG – 10 ml hetteglass****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cyramza 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ramucirumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml konsentrat inneholder 10 mg ramucirumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

100 mg/10 ml

1 hetteglass

2 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/957/001 - 1 hetteglass på 10 ml.
EU/1/14/957/002 - 2 hetteglass på 10 ml.

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT – 10 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Cyramza 10 mg/ml sterilt konsentrat
ramucirumab
Til i.v. bruk etter fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/10 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG – 50 ml hetteglass****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cyramza 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ramucirumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml konsentrat inneholder 10 mg ramucirumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, natriumklorid, glysin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

500 mg/50 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/957/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT – 50 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Cyramza 10 mg/ml sterilt konsentrat
ramucirumab
Til i.v. bruk etter fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg/50 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Cyramza 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ramucirumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cyramza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Cyramza
3. Hvordan du blir gitt Cyramza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cyramza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cyramza er og hva det brukes mot

Cyramza er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet ramucirumab, som er et monoklonalt antistoff. Dette er et spesialisert protein som kan gjenkjenne og binde seg til et annet protein i blodårer som kalles VEGF reseptor 2. Denne reseptoren er nødvendig for utvikling av nye blodårer. For at kreft skal utvikle seg trengs nye blodårer. Ved å binde seg til og blokkere VEGF reseptor 2 hindrer legemidlet blodforsyning til kreftcellene.

Cyramza gis sammen med paklitaksel, et annet legemiddel mot kreft, til behandling av fremskreden kreft i magesekken eller kreft i overgangen mellom spiserøret og magesekken. Hos voksne der sykdommen har forverret seg etter behandling med legemidler mot kreft.

Cyramza brukes til behandling av fremskreden kreft i magesekken eller kreft i overgangen mellom spiserøret og magesekken. Hos voksne der sykdommen har forverret seg etter behandling med legemidler mot kreft, og der behandling med Cyramza sammen med paklitaksel ikke er egnet.

Cyramza brukes til behandling av fremskreden kreft i tykktarm eller endetarm (del av tykktarmen) hos voksne. Det gis sammen med andre legemidler som kalles FOLFIRI. FOLFIRI består av 5-fluorouracil, folinsyre og irinotekan.

Cyramza gis sammen med erlotinib, et annet legemiddel mot kreft, som den første behandlingen av avansert ikke-småcellet lungekreft hos voksne pasienter. Det gis når kreftcellene har visse endringer (mutasjoner) i et gen kalt epidermal vekstfaktorreseptor.

Cyramza gis sammen med docetaksel, et annet legemiddel mot kreft, til behandling av fremskreden lungekreft hos voksne, der sykdommen har forverret seg etter behandling med legemidler mot kreft.

Cyramza brukes til å behandle fremskreden leverkreft eller leverkreft som ikke kan fjernes ved kirurgi, hos voksne som tidligere har blitt behandlet med et annet legemiddel mot kreft (sorafenib) og har forhøyet nivå av proteinet, alfaføtoprotein, i blodet.

2. Hva du må vite før du blir gitt Cyramza

Bruk ikke Cyramza:

- dersom du er allergisk overfor ramucirumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom røntgen viser at det er en fordypning eller hull i svulsten i lungen, eller at svulsten ligger nær større blodårer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier **før** du bruker Cyramza dersom du:

- har en tilstand som øker risikoen for blødning. Informer også legen din hvis du tar noen medisiner som kan øke risikoen for blødning eller som påvirker blodets evne til å levre seg. I slike tilfeller vil legen din ta regelmessige blodprøver for å overvåke risikoen for blødning.
- har leverkreft og har hatt tidligere blødninger fra forstørrede blodårer i spiserøret eller har høyt blodtrykk i blodåren som fører blodet fra tarmen og milten til leveren.
- har lungekreft og har nylig hatt blødning i lungen (hostet opp lyst rødt blod) eller du tar ikke-steroider antiinflammatoriske legemidler, eller legemidler som påvirker blodets koagulasjonsevne.
- har høyt blodtrykk. Cyramza kan øke forekomsten av høyt blodtrykk. Dersom du allerede har høyt blodtrykk, vil legen din sørge for at dette er under kontroll før behandling med Cyramza. Legen din vil kontrollere blodtrykket og justere blodtrykkslegemidler etter behov under behandling med Cyramza. Ved høyt blodtrykk kan behandlingen med Cyramza måtte stoppes midlertidig inntil dette er under kontroll med legemidler, eller stoppes permanent hvis blodtrykket ikke blir tilstrekkelig kontrollert.
- har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen.
- skal ha en planlagt operasjon, nylig har hatt operasjon eller hvis du har sår som leges dårlig etter operasjon. Cyramza kan øke risikoen for problemer med sårheling. Du bør ikke få Cyramza i minst 4 uker før planlagt kirurgi, og legen din vil bestemme når behandlingen skal startes opp igjen. Dersom du har et sår som gror dårlig under behandling, vil dosering av Cyramza stoppes inntil såret er helt grodd.
- har alvorlig leversykdom (cirrhose) og tilstander forbundet med dette, som unormal opphopning av væske i bukhulen (ascites). Legen din vil diskutere med deg hvorvidt de mulige fordelene ved behandlingen anses å oppveie den mulige risikoen for deg. Hvis du har leverkreft, vil legen din overvåke deg for tegn og symptomer på forvirring og/eller desorientering forbundet med kroniske leverproblemer, og vil stoppe behandlingen med Cyramza hvis du utvikler disse tegnene og symptomene.
- har alvorlige nyreproblemer. Det finnes begrensede tilgjengelige data om bruk av Cyramza hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Snakk med lege eller sykepleier **umiddelbart** dersom noe av følgende gjelder for deg (eller du er usikker) **under behandling** med Cyramza **eller når som helst etterpå**:

- **Blokkering av arteriene ved en blodpropp** (arterielle tromboemboliske hendelser):
Cyramza kan forårsake blodpropp i blodårene dine. Arterielle blodpropper kan føre til alvorlige tilstander, blant annet hjerteinfarkt eller hjerneslag. Symptomer på hjerteinfarkt kan omfatte brystmerter eller tyngdefølelse i brystet. Symptomer på slag kan inkludere plutselig nummenhet eller svakhet i armer, ben og ansikt, forvirring, talevansker eller problemer med å forstå andre, plutselig problemer med å gå eller tap av balanse eller koordinasjon eller plutselig svimmelhet. Behandling med Cyramza vil bli stoppet permanent hvis det utvikles blodpropp i blodårene dine.

- **Hull i tarmveggen din** (gastrointestinal perforasjon): Cyramza kan øke risikoen for utvikling av hull i tarmveggen. Symptomer inkluderer sterke magesmerter, uvelhet (oppkast), feber eller frysninger. Behandling med Cyramza vil bli stoppet permanent hvis du utvikler hull i tarmveggen.
- **Alvorlig blødning:** Cyramza kan øke risikoen for alvorlige blødninger. Symptomer kan omfatte: ekstrem tretthet, svakhet, svimmelhet eller endringer i farge på avføring. Behandling med Cyramza vil bli stoppet permanent hvis du opplever alvorlige blødninger.
- **Infusjonsrelaterte reaksjoner:** Infusjonsrelaterte reaksjoner kan skje under behandling fordi Cyramza gis som intravenøs infusjon som drypp (se avsnitt 3). Din lege eller sykepleier vil sjekke om du får bivirkninger under infusjonen. Symptomer kan være: økte muskelspenninger, ryggsmertor, brystsmertor og/eller press i brystet, frysninger, rødme, pustevansker, hvesing, og følelse av prikking eller nummenhet i hender eller føtter. I alvorlige tilfeller kan symptomene inkludere åndenød forårsaket av innsnevring av luftveiene, raskere hjerteslag og følelse av å besvime. Cyramza vil stoppes permanent hvis du opplever en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon.
- **En sjelden, men alvorlig hjernetilstand** kalt posterior reversibelt encefalopatisk syndrom, eller PRES: Cyramza kan øke risikoen for å utvikle denne hjernetilstanden. Symptomene kan være anfall (kramper), hodepine, kvalme, oppkast, blindhet eller redusert bevissthetsnivå, med eller uten høyt blodtrykk. Behandlingen med Cyramza vil bli stoppet hvis du opplever denne hjernetilstanden.
- **Hjertesvikt:** Cyramza kan øke risikoen for hjertesvikt når det gis i kombinasjon med kjemoterapi eller erlotinib. Symptomer kan være svakhet og tretthet, hevelse, og væskeansamling i lungene, noe som kan forårsake kortpustethet. Symptomene dine vil bli evaluert og stopp av behandlingen med Cyramza kan bli vurdert.
- **Unormale rør-lignende forbindelser eller passasjer i kroppen** (fistel): Cyramza kan øke risikoen for unormale rør-lignende forbindelser eller passasjer i kroppen mellom indre organer og hud eller annet vev. Cyramza vil stoppes permanent hvis du utvikler en fistel.
- **Unormal urintest** (proteinuri): Cyramza kan øke risikoen for utvikling eller forverring av unormale nivåer av protein i urinen. Det kan bli nødvendig å stoppe behandling med Cyramza midlertidig inntil proteinnivåene i urinen er redusert. Behandlingen kan så startes igjen med en lavere dose eller stoppes permanent, dersom proteinnivået ikke reduseres tilstrekkelig.
- **Betennelse i munnen** (stomatitt): Cyramza kan øke risikoen for å utvikle betennelse i munnen når det gis sammen med cellegift. Symptomer kan omfatte en brennende følelse i munnen, munnsår, blemmer og hevelse. Legen din kan foreskrive behandling for å lindre symptomene.
- **Feber eller infeksjon:** Du kan få en temperatur på 38 °C eller mer under behandling (siden det er svært vanlig at du kan ha færre hvite blodceller enn normalt). Symptomer kan omfatte svetting eller andre tegn på infeksjon, slik som hodepine, smerter i armer og ben eller nedsatt appetitt. Infeksjon (blodforgiftning) kan være alvorlig og kan medføre død.
- **Eldre med lungekreft:** Legen din vil nøye vurdere hvilken behandling som passer for deg.

Barn og ungdom

Cyramza bør ikke gis til pasienter under 18 år, fordi det ikke finnes informasjon om hvordan det virker hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Cyramza

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og naturlegemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør unngå å bli gravid mens du får dette legemidlet, og i minst 3 måneder etter siste dose av Cyramza. Snakk med legen din om hvilken prevensjon som er best for deg.

Ettersom Cyramza hemmer utviklingen av nye blodårer, kan det redusere sannsynligheten for at du blir gravid eller forblir gravid. Det kan også føre til skade på det ufødte barnet. Du bør ikke bruke dette legemidlet under graviditet. Hvis du blir gravid under behandling med Cyramza, vil legen diskutere med deg om nytten av behandlingen er større for deg enn den mulige risiko for deg eller det ufødte barnet.

Det er ikke kjent om legemidlet går over i morsmelk og påvirker barn som ammes. Du bør derfor ikke amme barnet ditt under behandling med Cyramza, og i minst 3 måneder etter at du har mottatt den siste dosen.

Kjøring og bruk av maskiner

Cyramza har liten eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom du opplever symptomer som påvirker evnen din til å konsentrere deg og reagere, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før effekten forsvinner.

Cyramza inneholder natrium

Hvert 10 ml hetteglass inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som «natriumfritt».

Hvert 50 ml hetteglass inneholder ca. 85 mg natrium (finnes i bordsalt). Dette tilsvarer ca. 4 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen.

3. Hvordan du bruker Cyramza

Denne kreftbehandlingen vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier.

Dosering og administrasjonsfrekvens

Korrekt mengde Cyramza som er nødvendig for å behandle sykdommen vil bli utregnet av legen din eller en sykehusfarmasøyt, og avhenger av kroppsvekten din.

Den anbefalte dosen av Cyramza ved behandling av kreft i magesekken, fremskreden kreft i tykktarm og endetarm, og leverkreft er 8 mg per kg kroppsvekt én gang hver 2. uke.

Den anbefalte dosen av Cyramza ved behandling av lungekreft er 10 mg per kg kroppsvekt én gang hver 2. uke når det gis i kombinasjon med erlotinib, eller hver 3. uke når det gis i kombinasjon med docetaxsel.

Antallet infusjoner du vil få avhenger av hvordan du reagerer på behandlingen. Legen din vil diskutere dette med deg.

Premedisinering

Du kan få et annet legemiddel for å redusere risikoen for reaksjoner knyttet til infusjonen, før du får Cyramza. Hvis du opplever en infusjonsrelatert reaksjon under behandling med Cyramza, vil du bli gitt premedisinering ved alle fremtidige infusjoner.

Dosejustering

Under hver infusjon, vil legen eller sykepleieren sjekke om du får bivirkninger.

Hvis du opplever en reaksjon knyttet til infusjonen under behandling, vil tiden det tar å gi infusjonen økes for resten av den infusjonen og for alle fremtidige infusjoner.

Mengde protein i urinen din vil bli sjekket jevnlig under behandlingen. Behandling med Cyramza kan midlertidig avbrytes avhengig av målt proteinnivå. Når proteinnivået i urinen har sunket til et visst nivå, kan behandlingen startes igjen med en lavere dose.

Administrasjonsmåte og administrasjonsvei

Cyramza er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (også kalt "sterilt konsentrat"). En sykehusfarmasøyt, sykepleier eller lege vil ha fortynnet innholdet i hetteglasset med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning før bruk. Dette legemidlet gis som en infusjon via et drypp over en periode på omtrent 60 minutter.

Behandling med Cyramza vil bli midlertidig stoppet hvis du:

- utvikler høyt blodtrykk, inntil det er kontrollert med antihypertensive legemidler
- utvikler problemer med sårheling, inntil såret er grodd
- skal gjennomgå planlagt kirurgi. Cyramza stoppes fire uker før planlagt kirurgi

Behandling med Cyramza vil bli permanent stoppet hvis du:

- utvikler en blodpropp i arteriene
- utvikler et hull i tarmveggen
- opplever alvorlig blødning
- opplever en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon
- utvikler høyt blodtrykk som ikke kan kontrolleres med legemidler
- hvis det forekommer mer enn en viss mengde protein i urinen eller hvis du utvikler en alvorlig nyresykdom (nefrotisk syndrom)
- utvikler unormale rørlignende forbindelser eller passasjer i kroppen mellom indre organer og huden eller annet vev (fistel)
- utvikler forvirring og/eller desorientering forbundet med kroniske leverproblemer
- reduksjon i nyrefunksjon (i forbindelse med leversvikt)

Når du får Cyramza sammen med paklitaksel eller docetaksel

Paklitaksel og docetaksel gis også ved drypp i en blodåre (intravenøs infusjon) over en periode på omtrent 60 minutter. Hvis du får Cyramza sammen med enten paklitaksel eller docetaksel på samme dag, vil Cyramza bli gitt først.

Mengden av paklitaksel eller docetaksel som behøves avhenger av arealet av kroppen din. Legen din eller en sykehusfarmasøyt vil beregne kroppsoverflaten ved å måle din høyde og vekt, og vil regne ut riktig dose for deg.

Anbefalt dose av paklitaksel er 80 mg for hver kvadratmeter (m^2) av kroppens overflateareal én gang hver uke i 3 uker, etterfulgt av én uke uten behandling.

Anbefalt dose av docetaksel er 75 mg for hver kvadratmeter (m^2) av kroppens overflateareal én gang hver 3. uke. Dersom du er av østasiatisk opprinnelse er det mulig du får en redusert startdose av docetaksel på 60 mg per m^2 av kroppens overflateareal én gang hver 3. uke.

Før du får noen infusjon med paklitaksel, vil det bli tatt blodprøver for å sjekke at blodverdiene dine er høye nok, og at leveren din fungerer godt.

Les pakningsvedlegget til paklitaksel eller docetaksel for ytterligere informasjon.

Når du får Cyramza sammen med FOLFIRI

FOLFIRI gis som intravenøs infusjon etter at infusjonen med Cyramza er ferdig. Les pakningsvedlegget til de andre legemidlene som inngår i behandlingen for å se om disse passer til deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker på om det finnes noen grunner til at du ikke kan bruke disse legemidlene.

Når du får Cyramza sammen med erlotinib

Les pakningsvedlegget til erlotinib for informasjon om erlotinib og for å se om det passer for deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker på om det finnes noen grunner til at du ikke kan bruke erlotinib.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din **umiddelbart** hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger, som har blitt observert under behandling med Cyramza (se også **Hva du må vite før du bruker Cyramza**):

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- **hull i tarmveggen:** Dette er et hull som utvikles i magen eller tarmen. Symptomer inkluderer sterke magesmerter, uvelhet (oppkast), feber eller frysninger.
- **alvorlige blødninger i tarmen:** symptomer kan inkludere ekstrem tretthet, svakhet, svimmelhet eller endringer i fargen på avføring.
- **blødpropper i arteriene:** arteriell blodpropp kan føre til hjerteinfarkt eller hjerneslag. Symptomer på hjerteinfarkt kan omfatte brystmerter eller tyngdefølelse i brystet. Symptomer på slag kan inkludere plutselig nummenhet eller svakhet i armer, ben og ansikt, forvirring, talevansker eller problemer med å forstå andre, plutselig problemer med å gå eller tap av balanse eller koordinasjon eller plutselig svimmelhet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- **en hjernetilstand** kalt posterior reversibelt encefalopatisk syndrom: symptomene kan være anfall (kramper), hodepine, kvalme, oppkast, blindhet eller redusert bevissthetsnivå, med eller uten høyt blodtrykk.

Fortell legen din dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- føle seg sliten eller svak
- lavt antall hvite blodceller (kan øke risikoen for infeksjon)
- infeksjoner
- diaré
- hårtap
- neseblødning
- betennelse i slimhinnen i munnen
- høyt blodtrykk
- reduksjon i røde blodceller. Det kan gjøre huden blek
- hevelse i hender, føtter og ben på grunn av opphopning av væske
- lavt antall blodplater (celler som hjelper blodet å koagulere)
- buksmerter
- protein i urinen (unormal urinprøve)
- hodepine
- betennelse i slimhinner, slik som i fordøyelseskanalen og luftveiene

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- feber samtidig med lavt antall hvite blodceller
- lave nivåer av et protein kalt albumin i blodet
- reaksjoner i forbindelse med infusjon
- utslett
- rødhet, hevelse, nummenhet/prikking eller smerte og/eller flassende hud på hender og/eller føtter (kalt hånd-fot syndrom)
- heshet
- blødning i lungene
- lave nivåer av natrium i blodet (hyponatremi) som kan føre til tretthet og forvirring eller muskelrykninger.
- tannkjøttblødning
- forvirring og/eller desorientering hos pasienter med kroniske leverproblemer
- blokkering i tarmen: symptomene kan omfatte forstoppelse og magesmerter

- lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen som kan forårsake tretthet eller vektøkning (hypotyreoidisme)
- unormal vekst av blodkar
- alvorlig infeksjon (sepsis)
- lave nivåer av kalium i blodet (hypokalemi) som kan forårsake muskelsvakhet, rykninger eller unormal hjerterytm

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- en hjertesykdom hvor hjertemuskelen ikke pumper blod så godt som den burde, noe som forårsaker kortpustethet og hevelser i ben og føtter

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- unormal blodlevring i små blodkar

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner).

Cyramza kan forårsake forandringer av laboratorietester. Som følge av bivirkningene listet ovenfor er det: lavt antall hvite blodlegemer, lavt antall blodplater, lave blodnivåer av albumin, kalium eller natrium, protein i urinen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Cyramza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Infusjonsvæsken skal ikke fryses eller ristes. Oppløsningen skal ikke brukes hvis du oppdager fremmede partikler eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cyramza

- Virkestoffet er ramucirumab. 1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg ramucirumab.
- Hvert 10 ml hetteglass inneholder 100 mg ramucirumab.
- Hvert 50 ml hetteglass inneholder 500 mg ramucirumab.
- Andre innholdsstoffer er histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, natriumklorid, glysin (E640), polysorbat 80 (E433) og vann til injeksjonsvæsker (se pkt. 2 "Cyramza inneholder natrium").

Hvordan Cyramza ser ut og innholdet i pakningen

Konsentratet til infusjonsvæske, oppløsning (eller sterilt konsentrat) er en klar til lett opaliserende og fargeløs til svakt gul oppløsning i hetteglass med gummipropp.

Cyramza er tilgjengelig i pakninger:

- 1 hetteglass på 10 ml
- 2 hetteglass på 10 ml
- 1 hetteglass på 50 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirkere

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

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: +34-91 663 50 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími +354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: +39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: +40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: +421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: +46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353-(0) 1 661 4377

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Ikke rist hetteglasset.

Klargjør infusjonsvæsken ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre steriliteten av den tilberedte oppløsningen.

Hvert hetteglass er beregnet til engangsbruk. Før fortynning skal innholdet i hetteglasset undersøkes for partikler og misfarging (Cynamza 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske skal være klar til svakt opaliserende og fargeløs til svakt gul, uten synlige partikler). Destruer hetteglasset hvis partikler eller misfarging observeres.

Beregn nødvendig dose og volum av ramucirumab tilbereding av infusjonsvæsken. Hetteglassene inneholder enten 100 mg eller 500 mg som en 10 mg/ml oppløsning av ramucirumab. Som fortynningsmiddel brukes kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Ved bruk av ferdigfylt beholder til intravenøs infusjon:

Basert på beregnet volum av ramucirumab, fjernes tilsvarende volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning fra den ferdigfylte 250 ml intravenøse beholderen. Det beregnede volumet av ramucirumab overføres aseptisk til den intravenøse beholderen. Det endelige volumet i beholderen bør være 250 ml. Beholderen bør vendes forsiktig opp ned for å sikre tilstrekkelig blanding. IKKE FRYS ELLER RIST infusjonsvæsken. IKKE fortynn med andre oppløsninger eller infunder samtidig med andre elektrolytter eller medisiner.

Ved bruk av tom beholder til intravenøs infusjon:

Beregnet volum av ramucirumab overføres aseptisk til en tom beholder til intravenøs infusjon. Tilsett tilstrekkelig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til beholderen slik at det totale volumet blir 250 ml. Beholderen bør vendes forsiktig opp ned for å sikre tilstrekkelig blanding. IKKE FRYS ELLER RIST infusjonsvæsken. IKKE fortynn med andre oppløsninger eller infunder samtidig med andre elektrolytter eller legemidler.

Etter fortynning og tilberedning skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C-8 °C.

Legemidler til parenteral bruk skal undersøkes visuelt for partikler før administrasjon. Destruer infusjonsløsningen hvis partikler observeres.

Ubrukt ramucirumab som er igjen i hetteglasset destrueres, da legemidlet ikke inneholder antimikrobielle konserveringsmidler.

Administreres via infusjonspumpe. En separat infusjonsslange med et proteinbeskyttende 0,22 mikron filter skal brukes til infusjon, og slangen skal skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning mot slutten av infusjonen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.